FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1948

THESE

N° 252

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Bernard MATHIEU DE FOSSEY

Né le 27 Septembre 1916, à Angers (Maine-et-Loire).

Présentée et soutenue publiquement le 23 avril 1948

L'HYPERTENSION HORMONALE

LES EFFETS PRESSEURS DE L'ACÉTATE DE DÉSOXYCORTICOSTÉRONE AU COURS DE LA MALADIE D'ADDISON

Président : M. DE GENNES, Professeur

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1948

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : **MATHIEU DE FOSSEY.**

Prénom : **Bernard.**

Date de soutenance : 23 Avril 1948.

Numéro d'ordre : .....

(Ces deux mentions seront complétées par le Service de la Bibliothèque).

MATHIEU DE FOSSEY (Bernard). — L'hypertension hormonale. Les effets presseurs de l'acétate de désoxycorticostérone au cours de la maladie d'Addison. — Paris, Imp. R. Foulon, 1948, *in*-8°, 143 *p.*, 8 *fig.*

(*Thèse Médec.* (*Etat*), *Paris* 1948, *N°* .....).

MATHIEU DE FOSSEY (Bernard). — L'hypertension hormonale. Les effets presseurs de l'acétate de désoxycorticostérone au cours de la maladie d'Addison. — Paris, Imp. R. Foulon, 1948, *in*-8°, 143 *p.*, 8 *fig.*

(*Thèse Médec.* (*Etat*), *Paris* 1948, *N°* .....).

MATHIEU DE FOSSEY (Bernard). — L'hypertension hormonale. Les effets presseurs de l'acétate de désoxycorticostérone au cours de la maladie d'Addison. — Paris, Imp. R. Foulon, 1948, *in*-8°, 143 *p.*, 8 *fig.*

(*Thèse Médec.* (*Etat*), *Paris* 1948, *N°* .....).

MATHIEU DE FOSSEY (Bernard). — L'hypertension hormonale. Les effets presseurs de l'acétate de désoxycorticostérone au cours de la maladie d'Addison. — Paris, Imp. R. Foulon, 1948, *in*-8°, 143 *p.*, 8 *fig.*

(*Thèse Médec.* (*Etat*), *Paris* 1948, *N°* .....).

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1948 **THESE** N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Bernard MATHIEU DE FOSSEY

Né le 27 Septembre 1916, à Angers (Maine-et-Loire).

Présentée et soutenue publiquement le 23 avril 1948

L'HYPERTENSION HORMONALE

LES EFFETS PRESSEURS DE L'ACÉTATE DE DÉSOXYCORTICOSTÉRONE AU COURS DE LA MALADIE D'ADDISON

Président : M. DE GENNES, Professeur

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1948

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

DOYENS HONORAIRES :

MM. Balthazard, Baudouin, Roussy

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Aubertin, Balthazard, Basset, Baudouin, Brindeau, Carnot, Chevassu, Chiray, Clerc, Delbet, Guillain, Hartmann, Heitz-Boyer, Laignel-Lavastine, Laubry, Lemierre, Lhermitte, Loeper, Marion, Mulon, Ombrédanne, Roussy, Rouvière, Sannié, Sébileau, Sézary, Tanon.

DOYEN . . . . . Léon BINET
Membre de l'Institut

ASSESSEUR . . . . . Jean VERNE

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	OLIVIER.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Assistance Médico-sociale	N...
Bactériologie	GASTINEL.
Biologie médicale	VERNE.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Clinique de cardiologie	DONZELOT.
Cliniques chirurgicales	BROCQ. CADENAT. MONDOR. QUENU.
Clinique chirurgicale infantile et d'orthopédie	
Clinique chirurgicale orthopédique	MATHIEU.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies des enfants	DEBRE (R.).
Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET.
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	DELAY.
Clinique des maladies du système nerveux	ALAJOUANINE.
Cliniques médicales	BENARD (H.). LAROCHE (G.). HARVIER. LIAN.
Clinique médicale propédeutique	P. VALLERY-RADOT.
Clinique de Neuro-chirurgie	PETIT-DUTAILLIS.
Cliniques obstétricales	LANTUEJOUL. LEVY-SOLAL. PORTES.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique physio-pathologique des problèmes alimentaires (*chaire à titre personnel*)	RICHET.
Clinique Stomatologique	DECHAUME.
Clinique thérapeutique chirurgicale	SENEQUE.
Clinique thérapeutique médicale	CHABROL.
Clinique de la Tuberculose	BERNARD (Et.).
Clinique urologique	FEY.
Embryologie	GIROUD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	BARIETY.
Histologie	CHAMPY.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	JUSTIN-BESANÇON.
Hygiène et clinique de la première enfance	CATHALA.
Hygiène et médecine préventive	JOANNON.
Médecine du Travail	
Médecine légale	PIEDELIEVRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT (H.).
Pathologie chirurgicale	N.....

	MM.
Pathologie exotique	LAVIER.
Pathologie expérimentale et comparée	LEMAIRE.
Pathologie médicale	MOREAU.
Pathologie et thérapeutique générales	DE GENNES.
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD.
Physiologie	BINET (Léon).
Puériculture	LELONG.
Radiologie médicale	DESGREZ (H.).
Physique médicale	STROHL.
Technique chirurgicale	MOULONGUET.
Thérapeutique	TURPIN.

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. CORDIER (*Anatomie*), BULLIARD (*Histologie*), DESOILLE (*Méd. légale*), DOGNON (*Physique médicale*), GAILLARD (*Parasitologie*), HALPHEN (*O. R. L.*), JAYLE M. (*Chimie médicale*), Mlle J. LEVY (*Pharmacologie*).

II. — AGREGES EN EXERCICE

	MM.
Anatomie	N... DELMAS. N.. ff DEBEYRE.
Anatomie pathologique	DELARUE Mlle GAUTHIER-VILLARS.
Bactériologie	BONNET. FASQUELLE.
Biochimie méd.	ETTORI. SCHAPIRA.
Dermato-syphiligraphie	DEGOS.
Histologie	COUJARD. DESCLAUX.
Hydrologie	DEBRAY.
Hygiène	BOYER. DEPARIS.
Médecine légale	DEROBERT.
Neuro-chirurgie	PUECH.
Neurologie	DE SEZE.
Obstétrique	DIGONNET. MAYER. SUREAU. VARANGOT.
Ophtalmologie	OFFRET.
Oto-rhino-laryngologie	AUBIN.
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.).
Pathologie chirurgicale	FEVRE. HUGUIER. LEGER.

	MM.
Pathologie chirurgicale	MERLE D'AUBIGNE. PADOVANI. PATEL. ROUX. RUDLER. SICARD.
Pathologie expérimentale	MERKLEN.
Pathologie médicale	BROUET. CACHERA. DECOURT. DREYFUS (G.). FAUVERT. GARCIN. HAMBURGER. KOURILSKY. LAMY. LENEGRE. MARCHAL. MAURIC. SOULIE.
Pédiatrie	LAPLANE. MARIE (Julien).
Pharmacologie	CHEYMOL.
Physiologie	BARGETON. PARROT.
Physique médicale	DJOURNO.
Psychiatrie	BARUK.
Thérapeutique Agr. ch. d'ens.	BROUET.
Urologie	COUVELAIRE R.

III. — PROFESSEURS HONORAIRES ET AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM. BASSET (*Pathologie chirurgicale*), BRINDEAU (*Obstétrique*), GATELLIER (*Clinique chirurgicale*), HUGUENIN (*Anatomie pathologique*), LE LORIER (*Obstétrique*), VAUDESCAL (*Obstétrique*).

IV. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.
Clinique chirurgicale	AMELINE. DE GAUDART D'ALLAINES. FUNCK-BRENTANO. MENEGAUX.
Clinique médicale	BOULIN. CHEVALLIER. COSTE.
Clinique méd.	HAGUENAU. MOUQUIN.
Clinique obstétricale	ECALLE. LACOMME.
Clinique ophtalmologique	RENARD.

V. — CHARGES DE COURS

M.

Radiologie .... LEDOUX-LEBARD.

MM.

Secrétaire de la Faculté ..... J. MOREL.
Secrétaire-adjoint ..... Mlle CHAINTREUIL.

Bibliothécaires en Chef .. Dr A HAHN.
Bibliothécaires ..... Mlles DUMAITRE, GOICHON, LAURENT.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550021_0012

A MA MERE

Qu'elle me permette de lui témoigner ici toute mon affection.

A MON PERE

A qui je dois tant, et dont l'exemple sera toujours mon guide.

A Monsieur le Professeur L. de GENNES

Professeur de la Chaire de Pathologie et Thérapeutique Générale
Médecin des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'Honneur

Qui a bien voulu accepter la présidence de cette thèse et à qui je dois non seulement l'inspiration de ce travail, mais encore ma formation médicale.

Qu'il veuille bien accepter ici toute ma reconnaissance.

Au Docteur H. BRICAIRE

Médecin Assistant des Hôpitaux

L'amitié qu'il m'a toujours portée et les conseils qu'il m'a prodigués dans l'exécution de ce travail feront toujours de moi son débiteur.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Monsieur le Docteur MADIER (*in memoriam*).

Monsieur le Docteur HILLEMAND.

Monsieur le Docteur TOURAINE.

Monsieur le Docteur BRODIN.

Monsieur le Docteur JUSTIN-BESANÇON.

Monsieur le Docteur LEDOUX-LEBARD.

A MES AMIS

ET TOUT PARTICULIÈREMENT

Mademoiselle G. PARA D'ANDERT

Monsieur Claude CHOFFEL
Interne des Hôpitaux

Monsieur J. CAYLA
Interne des Hôpitaux

Fidèles soutiens et bons compagnons dans tant de circonstances.

Introduction

Les innombrables travaux consacrés au problème pathogénique de l'hypertension artérielle, dite essentielle, témoignent de l'intérêt toujours actuel que présente cette question en pathologie humaine. Si nous avons voulu nous-mêmes nous engager dans ce sujet, c'est parce que nous avons eu l'occasion d'observer quelques faits cliniques qui apportent peut-être un argument en faveur de l'étiologie endocrinienne de la maladie hypertensive.

C'est, en effet, en suivant l'évolution des individus atteints de maladie d'Addison et traités depuis longtemps par l'hormonothérapie synthétique, que notre attention a été attirée sur les rapports qui pouvaient exister entre la cortico-surrénale et la régulation de la pression artérielle. Dans le service de notre Maître, le Professeur DE GENNES, à l'hôpital Broussais-La Charité, il nous a en effet été donné d'observer plusieurs cas d'accidents hypertensifs survenant chez des Addisoniens recevant de l'acétate de désoxycorticostérone, produit synthétisé par STEIGER et REICHSTEIN, en 1937. L'usage de cette hormone nous a semblé être directement responsable des manifestations hypertensives.

Certes, des accidents semblables avaient déjà été souvent observés dans l'évolution de la maladie d'Addison, traitée par la cortine de synthèse, mais ceux-ci avaient toujours été rattachés à une rétention hydrique et saline, secondaire à l'emploi de l'acétate de désoxycorticostérone, hormone du sel et de l'eau. Par contre, les hypertensions sur lesquelles nous voulons ici insister, nous ont paru entièrement indépendantes du métabolisme hydrique. Elles semblent plutôt relever d'une action vasculaire propre de la désoxycorticostérone.

Aussi l'objet de ce travail sera-t-il d'analyser le caractère des accidents hypertensifs réalisés par la cortine de synthèse. Nous envisagerons d'abord de façon succincte la variété classique et bien connue de l'hypertension par rétention hydrique et saline, pour insister ensuite sur le problème pathogénique posé par la variété que nous avons observée, laquelle peut dès maintenant recevoir le nom « d'hypertension sèche ». Nous verrons que cette forme beaucoup moins connue fournit la matière à d'intéressantes hypothèses sur la pathogénie de l'hypertension artérielle essentielle, ainsi que sur ses rapports avec l'appareil endocrinien et particulièrement surrénal.

Qu'il nous soit permis, au début de ce travail, de remercier le Professeur DE GENNES qui nous a toujours réservé le plus large accueil dans son service. C'est lui qui nous en a inspiré le sujet, c'est lui qui nous en a fourni la matière, c'est lui qui constamment nous a guidé dans son élaboration. Qu'il veuille bien trouver ici l'hommage de notre affectueuse et respectueuse admiration.

Rappel clinique

Toutefois, avant de parler d'hypertension artérielle au cours de l'évolution de la maladie d'Addison, il est sans doute opportun de rappeler les caractères classiques de la pression sanguine dans le tableau clinique de cette maladie. Ce court chapitre situera ainsi le rôle que peut jouer la glande surrénale dans le maintien du tonus vasculaire.

Dans la description parfaitement précisée de cette affection, l'abaissement de la tension artérielle est une notion bien connue. L'hypotension est en effet un des éléments de la tétrade clinique caractérisée par la pigmentation, l'asthénie, les troubles digestifs. Cet abaissement tensionnel est global, portant à la fois sur la maxima qui descend à 8 cc. de mercure, et souvent plus bas, ainsi que sur la minima qui tombe à 6, 5 cc.

A cette chute tensionnelle peuvent être rattachés certains troubles, tels que l'accélération et l'instabilité du rythme cardiaque, la dyspnée, les vertiges, ainsi que les tendances lipothymiques fréquentes chez les Addisoniens.

Certaines retouches peuvent être cependant apportées à cette description classique. En effet, la chute tensionnelle n'est pas toujours aussi importante que ne le voudrait le schéma généralement admis. C'est ainsi que notre Maître, le Professeur DE GENNES, a signalé que, chez la plupart des Addisoniens qu'il a eu l'occasion d'observer, l'hypotension était discrète, et cela en dehors de tout antécédent hypertensif. La maxima se fixait en moyenne entre 10 et 8 cc., la minima entre 8 et 5 cc.

Nous avons ainsi appris à son contact à accorder à l'hypotension Addisonienne une valeur bien plus pronostique que dia-

gnostique. En effet, les malades qui présentaient un important abaissement de leur tension artérielle, étaient ceux chez qui le traitement a rencontré le plus de difficultés et souvent des échecs. De plus, son accentuation est l'indice d'une poussée évolutive et comme tel revêt un grand intérêt clinique.

Une autre remarque doit être également faite au sujet de l'hypotension, signe constant de la maladie d'Addison. Il est en effet des cas où la tension artérielle peut rester normale, mises à part les observations où il s'agissait de malades antérieurement hypertendus chez qui la maladie d'Addison ramène la pression sanguine à un taux normal, mais qui pour ces sujets représente une hypotension relative. Nous voulons parler des cas, rares d'ailleurs, où le chiffre de la tension artérielle reste normal ou même est trouvé au-dessus de la normale, alors que, par ailleurs, le tableau clinique de la maladie est caractéristique. DENIS, dans sa thèse, en a réuni neuf cas. DEROT, MILLOT et DENIS rapportent l'observation fort intéressante d'un malade présentant une maladie d'Addison typique, mais dont la tension artérielle était à 18-11. Fait paradoxal, la désoxycorticostérone fit disparaître cette hypertension et ramena le chiffre de la pression sanguine à 14 cc. de maxima. La suppression de l'hormone de synthèse, à l'encontre de ce que nous avons observé, semble avoir eu un rôle modérateur sur l'hypertension, rôle qui s'expliquerait peut-être par un retour à la normale de la fonction rénale souvent perturbée dans la maladie d'Addison, l'azotémie de ce malade était, en effet, à 0,50 gr.

Dans ce même cadre, citons encore l'observation de DEMOLE et RUTISHAUSER, au sujet d'une hypertension paroxystique dans un cas de tuberculose d'une surrénale, de même l'observation de HAMPTON et KEPLER.

Bien que ces faits soient intéressants par les problèmes physio-pathologiques qu'ils soulèvent, il n'en reste pas moins vrai qu'ils sont rares et que l'hypotension Addisonienne reste un des signes caractéristiques du tableau de cette maladie.

La pathogénie de cet abaissement tensionnel trouve son explication dans les données que nous possédons sur la physiologie de la glande surrénale. L'expérimentation a bien mon-

tré, en effet, que ces glandes sont indispensables au maintien de la pression artérielle à la normale. La surrénalectomie provoque, chez les animaux, une chute rapide et durable de la pression sanguine, aboutissant dans un délai plus ou moins bref à un véritable collapsus artériel et circulatoire.

La maladie d'Addison, réalisant une destruction des capsules surrénales par un processus pathologique habituellement tuberculeux, s'accompagne donc d'une hypotension artérielle. Celle-ci, en l'absence d'une thérapeutique hormonale, évolue vers l'effondrement tensionnel, que l'on peut observer plus précocément au cours des crises d'insuffisance surrénale aiguë qui compliquent parfois l'évolution de la maladie, même correctement traitée.

Ce rôle évident des surrénales dans la régulation de la pression sanguine est d'ailleurs un des principaux arguments des partisans de l'origine surrénale de l'hypertension artérielle essentielle et nous y reviendrons.

QUELQUES ELEMENTS DU TRAITEMENT

Excellent baromètre de l'évolution de la maladie, l'étude de la courbe de la tension artérielle, combinée à celle du poids, fournit un élément indispensable dans la conduite du traitement de la maladie d'Addison. Ce traitement, parfaitement codifié, ne doit justifier ici que quelques lignes.

Il est basé sur l'emploi combiné de l'acétate de désoxycorticostérone et du chlorure de sodium, ce dernier élément indispensable à l'action de la cortine de synthèse. La maladie d'Addison réalisant un véritable diabète sodique, cet électrolyte voit son excrétion rénale considérablement augmentée, aussi le sel, jadis seule arme thérapeutique à la suite des travaux de R.-F. Loeb, réalise-t-il non seulement l'apport d'un élément indispensable à l'équilibre physico-chimique des milieux intérieurs, mais encore le complément nécessaire de l'acétate de désoxycorticostérone. Il y a là d'ailleurs plus qu'une simple addition d'effets, il s'agit d'une véritable potentialisation de l'action de ces deux corps. Nous verrons d'ailleurs que leur association exalte également leurs propriétés toxiques respectives.

La dose optima de cortine de synthèse et de sel doit être recherchée en clinique par tâtonnements. Cette dose s'établit généralement autour de 5 à 10 mgr. d'hormone de synthèse, associée habituellement à 5 gr. de sel; mais elle peut être de beaucoup supérieure.

L'augmentation de poids est le premier phénomène observé. Cette augmentation est rapide et constante, de 300 à 500 gr. par jour. Supérieure, elle témoignerait d'une posologie trop forte en cortine de synthèse ou en sel, provoquant alors une rétention d'eau par trop importante. Le redressement de la tension artérielle au niveau normal est plus tardif. Il y a sou-

vent un décalage entre l'accroissement du poids et l'ascension tensionnelle, décalage qui peut atteindre, dans certains cas, plusieurs semaines.

Quand la courbe du poids et celle de la tension artérielle sont stabilisées, mis à part une faible augmentation du poids due à l'embonpoint, le malade peut être considéré comme équilibré. A ce moment, l'implantation de « pellets » d'hormone synthétique cristallisée peut être envisagée. Cette méthode a non seulement l'avantage pratique de supprimer la servitude des injections intra-musculaire quotidiennes, mais encore réalise une importante économie d'hormone, celle-ci paraissant bien mieux utilisée sous cette forme. Il y a là une augmentation des effets thérapeutiques de la désoxycorticostérone qui s'observe également dans les implantations d'autres hormones cristallisées. Nous verrons d'ailleurs ultérieurement que les effets toxiques de la désoxycorticostérone sont également accrus par ce mode d'introduction.

La quantité de pellets à implanter est déterminée à partir de la dose de cortine de synthèse qu'il était nécessaire d'injecter quotidiennement pour obtenir l'équilibre. On calcule ainsi qu'il faut une pellet de 100 mgr. pour chaque demi-milligramme de cortine injecté quotidiennement. Par exemple, un malade recevant 5 milligrammes par jour de cortine de synthèse en injections, devra être implanté avec 10 pellets de 100 mgr. Signalons que cette équivalence est trop forte lorsque des doses importantes d'hormone synthétique, c'est-à-dire plus de 10 mgr. par jour, sont nécessaires pour équilibrer le malade. L'action de cette greffe artificielle se poursuit en moyenne pendant neuf à douze mois.

Une acquisition thérapeutique récente a été récemment apportée par les travaux modernes sur le dosage des 17-cétostéroïdes (ALBRIGHT, LICHTWITZ) qui représentent la fraction androgénique de la sécrétion cortico-surrénale. Le taux de ces hormones a été en effet trouvé fortement abaissé au cours de la maladie d'Addison. Dans le service du Professeur DE GENNES, les chiffres observés en moyenne sont de 3 à 3,5 mgr. par vingt-quatre heures, alors que l'excrétion normale est en

moyenne de 13 mgr. par vingt-quatre heures (*). On admet que dans ce chiffre 5 mgr. reviennent au testicule, le reste étant d'origine surrénale. L'insuffisance de sécrétion des androgènes est donc évidente au cours de la maladie d'Addison.

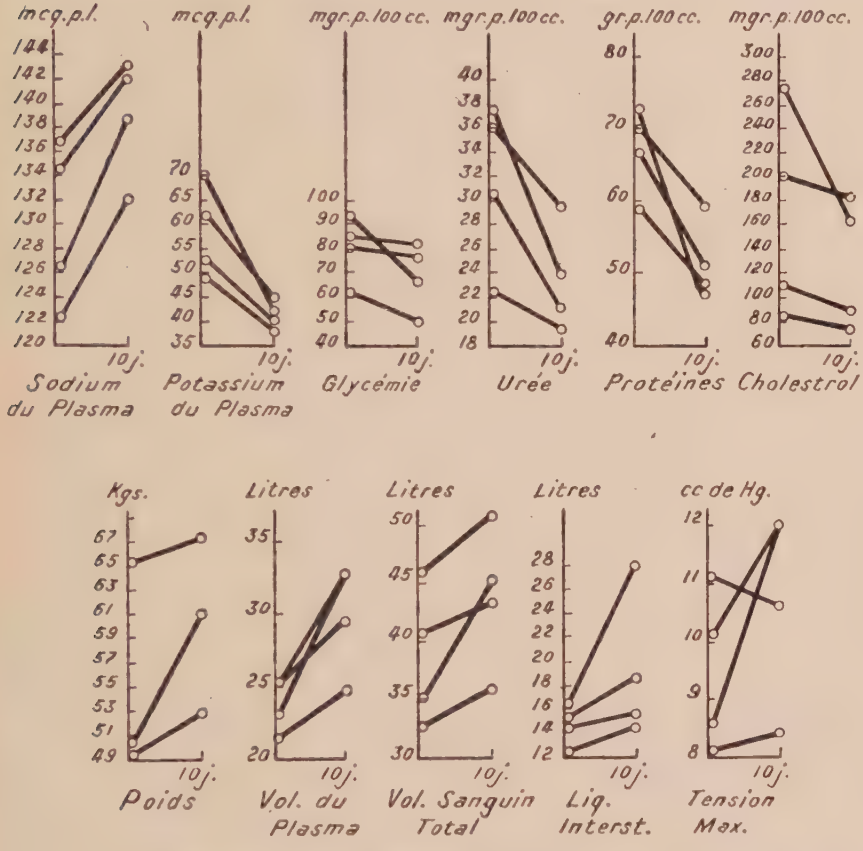


Fig. 1. — Résultats sur les différents métabolismes du traitement par la D. O. C. A. chez un Addisonien (*d'après* R.-F. Loeb).

A partir de ces notions, il est devenu de bonne règle thérapeutique d'associer à la cortine de synthèse l'acétate ou le

(*) Nous tenons à remercier ici notre camarade, le Docteur Guy Deltour, Chef de laboratoire à la Faculté, des nombreux dosages qu'il a bien voulu effectuer pour nous.

propionate de testostérone à la dose de 10 à 20 mgr. par semaine. Les effets thérapeutiques sont souvent remarquables chez les malades que la désoxycorticostérone ne réussit pas à équilibrer complètement.

Signalons encore l'utilisation d'une cortine de synthèse-retard sous forme de désoxycorticostérone dissoute dans de la cire d'abeille. Mais cette méthode, utilisée par CODE, RYNEARSON et POWER, en Amérique, n'a pas encore fait ses preuves.

Les accidents hypertensifs

Nous venons de voir que l'étude du poids et celle de la tension artérielle constituaient les bases cliniques indispensables dans l'appréciation de l'efficacité de la thérapeutique hormonale. Ces deux éléments permettent également de déterminer la posologie de la cortine de synthèse et du sel, et de prévenir ainsi les accidents que pourrait provoquer le surdosage de cette hormone.

De tous ces accidents, les œdèmes et l'hypertension artérielle sont parmi les plus importants, l'hypertension étant d'ailleurs, dans la plupart des cas, mis à part ceux que nous rapportons, la conséquence des œdèmes.

L'HYPERTENSION PAR RETENTION AQUEUSE

Jusqu'ici, les accidents hypertensifs ont été en effet rattachés, par la majorité des auteurs, à des phénomènes d'augmentation de la masse hydrique de l'organisme, d'où le nom d'hypertension par rétention aqueuse qu'ils reçurent.

Il est de fait qu'une des actions les plus remarquables de l'acétate de désoxycorticostérone porte sur les mouvements de l'eau. Tous les auteurs qui ont étudié cette hormone ont bien insisté sur l'augmentation importante de la masse de l'eau que provoque son administration, augmentation qui semble être en partie en relation avec la rétention de chlorure de sodium qu'elle entraîne. Son rôle dans l'excrétion de cet élément étant également une des caractéristiques de l'action de l'acétate de désoxycorticostérone.

Parallèlement, nous l'avons dit, à cette augmention de la masse hydrique, bien que souvent avec un certain retard, on assiste à un relèvement progressif de la tension artérielle, tandis que, chez le sujet normal, il se produit une élévation tensionnelle habituellement peu importante (PÉRERA).

Mais les mouvements de l'eau que provoque la désoxycorticostérone ne s'arrêtent parfois pas à cette simple augmentation de poids, phénomène physiologique et qui ne fait que représenter le rétablissement de la masse hydrique à la normale. Parfois, en effet, le but est dépassé, l'augmentation de la masse hydrique franchit les limites de la normale, c'est alors qu'apparaissent des œdèmes qui, dans la plupart des cas, s'accompagnent d'une élévation tensionnelle qui peut atteindre un chiffre nettement hypertensif (CACHERA, DE GENNES). Ce sont là les hypertensions dites par rétention aqueuse qui, répétons-le, apparaissent comme les plus fréquentes.

La menace de ces accidents hypertensifs, qui revêtent parfois un caractère de gravité, pose chez certains Addisoniens difficiles à équilibrer, de complexes problèmes thérapeutiques. Ils s'observent, en effet, dans des circonstances diverses, aussi bien au début qu'en cours du traitement et cela pour des doses de cortine de synthèse variables suivant les sujets et suivant les moments pour le même malade. C'est ainsi qu'on peut assister à l'apparition d'œdèmes pour une dose, qui jusque-là donnait satisfaction, alors que la diminution de cette dose va faire reparaître chez ce malade tous les signes Addisoniens, l'équilibre devenant dès lors un idéal difficile à réaliser.

Le tableau clinique de ces accidents hypertensifs est habituellement suffisamment caractéristique pour permettre de les rattacher facilement à leur cause. Leur apparition est en effet précédée d'une phase prémonitoire, dont la durée est variable, mais cependant suffisamment longue généralement pour pouvoir prendre les mesures nécessaires à leur prévention.

Le premier signe en date est l'augmentation du poids, d'où l'intérêt clinique de sa mesure, même en dehors de la période d'équilibration. Cette augmentation peut atteindre des chiffres importants, habituellement elle est modérée, 200 à 300 grammes

par jour, mais elle doit toujours donner l'éveil chez un Addisonien soumis au traitement et déjà équilibré. Nous savons, en effet, que cette amélioration apparente n'est que factice, elle ne fait que traduire l'accroissement du volume du plasma et celui des liquides interstitiels. L'évolution va d'ailleurs bien nous le montrer.

En effet, si la dose de sel ou celle de la cortine n'est pas diminuée, des œdèmes tégumentaires vont dès lors apparaître. Leur aspect et leur localisation sont banaux. Ils siègent, en effet, dans la région malléolaire ou dans la région pré-tibiale, à la face où ils provoquent une légère bouffissure. Parfois, l'examen complet peut déjà découvrir quelques râles fins aux bases pulmonaires.

Parallèlement à ces témoins de la surcharge aqueuse, il est intéressant de noter les variations de la silhouette cardiaque, appréciée par la radioscopie. Petit, en goutte, dans la maladie d'Addison, il va augmenter rapidement de volume sous l'influence du traitement. Dès qu'apparaissent les œdèmes et parfois d'ailleurs indépendamment d'eux, le cœur va voir encore son volume augmenter, sans qu'on puisse savoir exactement si cet accroissement de la masse cardiaque est provoqué par une infiltration œdémateuse semblable à celle de l'hyperhydrémie tissulaire, ou bien est une conséquence du surcroît de travail provoqué par l'augmentation du volume du plasma (Lian et Facquet, Cachera). Quoi qu'il en soit, les variations du volume du cœur reflètent si bien les effets du traitement, qu'un auteur américain, Mac Gavack, utilise la mesure de la surface de l'aire cardiaque pour établir la posologie hormonale et saline de ses Addisoniens.

Toutes ces manifestations vont s'accompagner de modifications tensionnelles. La tension artérielle va suivre, en effet, la courbe du poids dans sa marche ascendante, bien que souvent avec un certain retard, comme l'ont signalé R. Cachera et P. Barbier. Néanmoins, quelle que soit l'importance de ce décalage, il existe un parallélisme indiscutable entre la courbe du poids et celle de la tension artérielle, que l'on peut facilement apprécier lorsque ces deux éléments sont notés sur

la même feuille et que le malade est suivi pendant un certain temps. L'observation, que notre Maître, le Professeur DE GENNES, a rapportée, le 13 février 1942, à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, sur une maladie d'Addison traitée par greffe sous-cutanée, est bien caractéristique.

Si chez cette malade, il ne s'agissait que d'une hypertension relative, il est fréquent de voir la tension artérielle atteindre des chiffres plus élevés lorsque la masse hydrique est par trop augmentée. Chez les malades présentant des tares vasculaires et surtout myocardiques, on conçoit facilement le danger qu'apporte ce surcroît de travail représenté par la poussée tensionnelle d'une part et par l'augmentation du volume du plasma d'autre part.

Parmi les travaux étrangers étudiant ce phénomène, citons le rapport de G.-W. THORN et W.-M. FIROR, qui notent qu'ils ont observé avec l'augmentation du volume du plasma une élévation tensionnelle, ainsi que de la dyspnée et de l'œdème pulmonaire.

Il arrive, en effet, que les œdèmes se généralisent. Cette éventualité est heureusement rare et habituellement prévenue à temps par la suppression du sel et, si besoin est, par la diminution de la dose de la cortine de synthèse. Si ces précautions ne sont pas prises, et même parfois en dehors d'elles, on peut assister à l'apparition d'accidents sérieux. C'est d'abord de la céphalée allant parfois jusqu'à l'obnubilation, témoin de l'œdème cérébral; c'est surtout la grande crise d'œdème aigu du poumon avec tout son cortège de symptômes dramatiques. Tous ces phénomènes s'accompagnent d'une nette élévation de la tension artérielle, sinon d'une véritable poussée hypertensive. L'observation de E. DONZELOT, L. JUSTIN-BESANÇON, R. CACHERA, P. BARBIER, celle de L. DE GENNES, en offrent des exemples caractéristiques.

Le traitement de cette grande crise d'œdème aigu du poumon ne diffère pas de celui appliqué lors de la crise d'origine cardiaque. Signalons cependant que la saignée apporte un soulagement moindre que dans la crise d'étiologie cardio-vasculaire.

Ces crises sont habituellement sans lendemain, pourvu qu'on ait supprimé la ration journalière de sel et qu'au besoin on soumette même le malade au régime déchloruré.

En résumé, la cortine de synthèse est susceptible de provoquer des élévations tensionnelles qui, du fait de leur parallélisme avec des phénomènes d'augmentation de la masse hydrique de l'organisme, ont reçu le nom d'hypertension par rétention aqueuse.

Ces hypertensions ont habituellement un caractère transitoire, elles sont généralement modérées. Leur disparition par la suppression du sel et, au besoin, par la diminution de la dose de cortine, constitue une autre de leurs caractéristiques.

PATHOGENIE

La pathogénie de ces phénomènes apparaît clairement si on les rattache à l'augmentation de l'hydrémie tissulaire. Nous savons, en effet, que l'acétate de désoxycorticostérone a une action remarquable sur les mouvements de l'eau. Il ramène nettement au chiffre normal et même au-delà le volume du plasma abaissé chez les Addisoniens. Il en est de même chez les sujets normaux, chez les animaux surrénalectomisés. Il s'oppose en cela à l'extrait cortical total qui ne fait que rétablir à la normale cette constante biologique. Mentionnons également que cet effet de l'acétate de désoxycorticostérone, sur le volume du plasma et les liquides interstitiels, appartient en propre à cette hormone, il ne dépend pas de l'administration concomitante de sel, comme L. DE GENNES l'a observé. CLINTON et THORN, utilisant des sujets normaux, trouvèrent également que le chlorure de sodium, donné en association avec la désoxycorticostérone, n'augmentait que d'une façon insignifiante le volume du plasma par rapport à l'augmentation obtenue lorsque cette hormone est employée seule.

Tous ces faits ont encore reçu confirmation grâce aux travaux de R. CACHERA et P. BARBIER, utilisant l'épreuve au rhodanate de sodium et au bleu Chicago. Ils notèrent régulière-

ment un rétablissement du volume du plasma au chiffre normal (5 % du poids du sujet), ainsi que des liquides interstitiels (20 % du poids du sujet). Souvent, eux aussi, ils observèrent l'ascension de ces constantes au-dessus des chiffres physiologiques.

Sachant donc que des élévations tensionnelles s'observent simultanément à cette augmentation de la masse hydrique, il est logique de rattacher ces modifications tensionnelles aux mouvements de l'eau.

L'existence de rapports étroits entre la tension et la rétention hydro-chlorurée trouve encore une confirmation dans les faits cliniques observés lors des néphrites aiguës œdémateuses, ainsi que R. TOUCHARD l'a mis en évidence dans sa thèse. Comme cet auteur le note dans ses conclusions : « Ces deux facteurs (hypertension artérielle et rétention hydro-chlorurée) affectent des rapports de proportionnalité indiscutable. La baisse progressive de la tension artérielle s'effectue parallèlement à la diminution de la rétention hydro-chlorurée. Inversement, toute nouvelle élévation tensionnelle coïncide avec une reprise de la rétention hydro-chlorurée ».

Il est donc impossible de ne pas faire un rapprochement entre ces faits cliniques d'observation courante et les phénomènes hypertensifs apparaissant contemporainement à l'augmentation du poids et à des œdèmes, tel qu'on les rencontre au cours du traitement de la maladie d'Addison.

Mais ce mécanisme n'explique pas l'unanimité des hypertensions que l'on peut rencontrer avec l'application de l'acétate de désoxycorticostérone dans la maladie d'Addison. Il est, en effet, des cas où les phénomènes hypertensifs sont complètement indépendants des mouvements de l'eau et doivent, par conséquent, trouver une autre explication pathogénique.

L'Hypertension sèche

Partie clinique

Sous ce vocable, nous allons étudier maintenant une autre variété d'hypertension artérielle survenant au cours du traitement de la maladie d'Addison, par la cortine de synthèse. Cette variété, que l'on peut appeler sèche en raison des caractères qui l'opposent à l'hypertension par rétention aqueuse, est certes beaucoup plus rare que cette dernière. Elle semble même avoir été à peu près ignorée jusqu'ici, du moins en France, bien que certains avaient remarqué déjà un manque de parallélisme entre l'hypertension artérielle et les mouvements de l'eau chez quelques Addisoniens. Par contre, si il ne semble pas qu'elle ait été étudiée chez nous, la littérature américaine en rapporte un certain nombre de cas qui ont suscité des travaux et des recherches variées sur les propriétés hypertensives de l'acétate de désoxycorticostérone. Citons, dès maintenant, parmi les plus importants, ceux de GROLLMAN, de SÉLYE, de G. PÉRERA, de SWINGLE. Cette masse importante de documents nous a permis de dégager quelques hypothèses sur la pathogénie de cette variété d'hypertension artérielle.

Nous rapportons quatre observations, recueillies dans le service de notre Maître, le Professeur DE GENNES, qui vont bien montrer les différences dans l'aspect clinique qui les séparent des hypertensions par rétention aqueuse.

Nous allons voir, en effet, que, cliniquement et biologiquement, l'hypertension sèche s'oppose point par point à cette dernière. D'abord parce qu'elle constitue un phénomène stable, très comparable en cela au tableau clinique de l'hypertension dite essentielle; ensuite, par le manque de parallélisme entre l'hypertension et les mouvements de l'eau, comme en témoigne

l'absence d'œdèmes et d'augmentation de poids, ainsi que le chiffre normal du volume du plasma.

OBSERVATION I

M. Le Bou...

Ce malade, âgé de trente et un ans, secrétaire, présente une longue histoire de maladie d'Addison, évoluant depuis 1940.

C'est, en effet, à cette époque qu'apparaissent les premiers troubles alors qu'il était prisonnier de guerre. Présentant un assez mauvais état général avec asthénie et amaigrissement important, d'environ 14 kgs, il fut libéré par les Allemands avec le diagnostic assez surprenant de hernie interne et maladie de l'artère pulmonaire.

Mais ce n'est qu'en décembre 1941, alors qu'il était hospitalisé à l'hôpital de Perpignan, que fut posé pour la première fois le diagnostic de maladie d'Addison devant sa pigmentation, les troubles gastro-intestinaux qu'il présentait, ainsi qu'une hypotension à 8-4. Le traitement par la cortine de synthèse, à la dose de 5 milligrammes tous les deux jours, apportèrent à ces troubles une nette amélioration.

Ce traitement ayant été interrompu pour des raisons inconnues, le malade fait en juin 1943 une crise d'insuffisance surrénale aiguë à la suite de laquelle on reprend le traitement par la désoxycorticostérone à la dose de 5 milligrammes deux à trois fois par semaine. Malgré ce traitement, une nouvelle crise d'insuffisance surrénale aiguë survient en mai 1944.

C'est en juillet 1945 que le malade est admis à l'hôpital Bichat, présentant un très mauvais état général, avec une hypotension à 8-5. Il est ensuite transféré dans le service du Professeur DE GENNES, à l'hôpital Piccini. Dès lors, il fut équilibré par 5 milligrammes de cortine de synthèse, associée à 10 grammes de sel. L'amélioration clinique est alors nette, le malade reprend 3 kgs, la tension artérielle se stabilise autour de 10-7. L'implantation de pellets sous-cutanée est alors décidée et, le 26 novembre 1945, le malade reçoit quinze pellets de cortine de synthèse sous forme de greffe sous-cutanée. La ration de sel est fixée à 5 grammes par jour.

Après une période d'activité normale, il se sent de nouveau très asthénique et décide de rentrer dans le service, à Broussais, en avril 1946.

On constate, à ce moment, que les signes Addisoniens ont reparu, bien que sa tension artérielle soit normale et même un peu haute, oscillant autour de 15-9 en moyenne. Malgré cette tension relativement haute, la dose de cortine de synthèse était manifestement insuffisante, il fut donc décidé d'ajouter un supplément à la cortine apportée par la greffe. Il reçut alors, sous forme d'injections jusqu'à 35 milligrammes d'acétate de désoxycorticostérone par jour, dose très importante quand on songe qu'il avait été greffé huit mois avant.

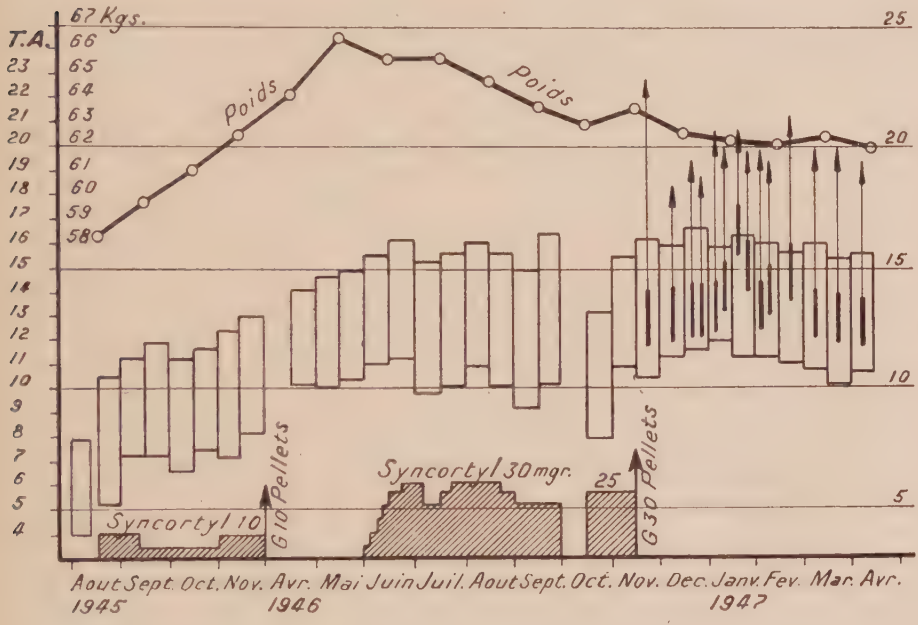


Fig. 2. (Obs. I). — Les colonnes représentent la moyenne tensionnelle de 15 jours; les flèches les paroxysmes hypertensifs.

Cette dose fut parfaitement tolérée, mais cependant sa tension artérielle atteignit vers le mois d'août des chiffres nettement hypertensifs, atteignant 18-12 à plusieurs reprises, tandis que le poids restait parfaitement stable entre 63 et 64 kgs. Aucun œdème ne fut constaté. Devant cette poussée tensionnelle, on essaya de diminuer à 25 milligrammes la dose de cortine injectée, mais si la tension artérielle s'abaissa légèrement, l'état général déclina nettement et quelques signes Addisoniens reparurent. La dose de 30 milligrammes fut alors reprise et, pour épargner

au malade la servitude des injections quotidiennes, une implantation de trente pellets de 100 milligrammes de désoxycorticostérone fut faite en novembre 1946.

Cinq jours plus tard, en pleine nuit, le malade s'agite, est pris d'une violente céphalée, de douleurs diffuses dans tous les membres. L'interne de garde appelé, ayant pris la tension artérielle, la trouve à 23-12. Cette crise hypertensive paroxystique se calme rapidement et le lendemain le chiffre tensionnel est revenu à son niveau antérieur. Depuis lors, la tension se maintint nettement au-dessus de la normale, tandis que le malade présente des paroxysmes hypertensifs survenant au rythme de quatre à cinq par mois.

Examens de laboratoire :

Le 14 août 1945 :

— Urée : 0 gr. 35 p. 1.000.

— Chlore globulaire : 1,96 gr. p. 1.000.

— Chlore plasmatique : 3,69 gr. p. 1.000.

— Rapport érythro-plasmatique : 0,53.

— Lipides : 6,80 gr. p. 1.000.

— Protides : 69 gr. p. 1.000.

— Glycémie : 0,89 gr. p. 1.000.

— Formule et numération sanguine :

— G. R. : 3.790.000.

— G. B. : 3.100.

— Polynucléaires neutrophiles : 49 %.

— Polynucléaires éosinophiles : 3 %.

— Lymphocytes : 36 %.

Le 10 janvier 1947 :

— Urée sanguine : 0,23 gr. p. 1.000.

— Constante d'Ambard : 0,055.

— Epreuve de la phénol-sulfone-phtaléine :

En 151 minutes : 41 %.

En 70 minutes : 93 %.

— Culot urinaire :

Quelques rares cellules.

Rares leucocytes.

Le 18 *juillet* 1945 :

— Urée sanguine : 0,35 gr. p. 1.000.

— Epreuve de la phénol-sulfone-phtaléine :
En 70 minutes : 68 %.

— Epreuve de Van Slyke (Standard Clearance) :
66 %.

— Culot urinaire :
Quelques rares cellules.
Présence de phosphates tricalciques.

Le 16 *novembre* 1947 :

— Urée sanguine : 0,20 gr. p. 1.000.

— Dosage des 17-cétostéroïdes dans les urines : 6,4 mgr.

— Examen du fond d'œil :
Artères étroites, signes d'artérite locale.

— Mesure de la masse de l'eau :
Volume du plasma : 4,5 % (3.400 cc.).
Volume des liquides interstitiels : 21 %.

OBSERVATION II

Mme Duv...

Cette malade, âgée de cinquante-deux ans, couturière, est atteinte d'une maladie d'Addison, dont le diagnostic fut porté en juin 1944 par le Docteur Bricaire, à la Salpétrière, où elle était allée consulter pour son asthénie. Le début clinique semblait remonter à deux, trois mois auparavant.

Le tableau était alors à peu près complet : pigmentation, troubles digestifs, asthénie. La tension artérielle était à 11-7, l'amaigrissement avait été important, le poids était à 43 kgs.

Après quelques tâtonnements, elle est équilibrée dans le service de l'hôpital Piccini avec 5 milligrammes de cortine de synthèse associée à 5 grammes de sel. On assiste dès lors à une amélioration progressive de l'état général : sa tension artérielle atteint 15-10 de moyenne, son poids est de 44 kgs. Elle sort du service, après deux mois d'hospitalisation, très améliorée.

Mais, sans doute en raison des difficultés d'existence à cette époque et de l'impossibilité de se procurer la cortine de synthèse, elle rentre le 20 septembre 1944 avec un très mauvais état général. Si sa tension artérielle reste inchangée, à 15-10, son poids, par contre, est tombé à 41 kgs, la pigmentation s'est accrue, l'asthénie est intense. La dose de cortine huileuse est alors légèrement augmentée, à 8 milligrammes par jour.

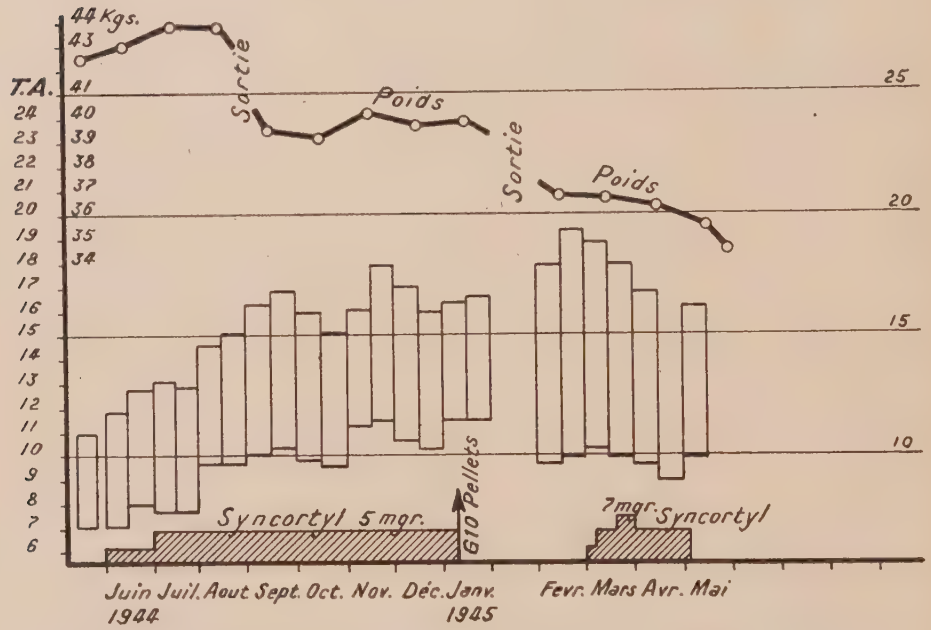


Fig. 3. (Obs. II). — Les colonnes représentent la moyenne tensionnelle de 15 jours; les flèches les paroxysmes hypertensifs.

Si les signes de la série Addisonienne s'améliorent, le poids cependant continue à s'abaisser à 39 kgs. Par contre, fait paradoxal, la tension artérielle ne cesse de s'élever progressivement. Elle présente même, en novembre 1944, une poussée hypertensive à 20-12. Rien n'expliquait l'apparition de cette hypertension, la malade, extrêmement amaigrie, ne présentait aucun œdème, aucun antécédent hypertensif ne put être retrouvé dans son passé.

La tension artérielle va cependant se stabiliser autour de 16-10, tandis que son poids se fixe autour de 39 kgs 500. On décide alors de la faire bénéficier de la méthode des implantations sous-cutanées, elle reçoit donc,

en janvier 1945, dix pellets de 100 milligrammes. Lorsqu'elle quitte le service, son état général est satisfaisant, mais son hypertension artérielle a subi une légère aggravation le lendemain et les jours suivant la greffe.

Elle est de nouveau obligée de se faire hospitaliser en mars 1945 devant l'aggravation de ses différents troubles. L'état général est en effet précaire, le poids est descendu à 37 kgs, sa tension artérielle s'est au contraire nettement élevée et oscille entre 16 et 19 de maxima.

Malgré ce symptôme défavorable, on ajoute, devant le mauvais état général, un supplément de 2 puis de 5 milligrammes de cortine huileuse en injections quotidiennes, sans que pour cela l'état général de la malade soit grandement amélioré, le poids continue en effet à descendre régulièrement, tandis que la tension artérielle se maintient autour de 18-10. Dans la dernière période de sa maladie, elle va s'abaisser lentement jusqu'à 16-10, qui est son chiffre la veille de sa mort, celle-ci survint dans un état cachectique, le poids étant à 34 kgs.

Examens de laboratoire :

Le 12 octobre 1944 :

— Urée sanguine : 0,70 gr. p. 1.000.

— Epreuve de la phénol-sulfone-phtaléine :
En 70 minutes : 35 %.

— Examen du culot de centrifugation urinaire :
Quelques leucocytes.
Quelques cylindres hyalins.

— Pas d'albumine dans les urines.

OBSERVATION III

M. Slé...

Agé de trente-huit ans, ce malade, artisan menuisier, présente une maladie d'Addison dont le début remonte au mois d'août 1945, par une crise d'insuffisance surrénale aiguë ; à ce moment, sa tension artérielle était à 8-5, son poids à 55 kgs. Ce n'est d'ailleurs qu'en octobre 1945 que le diagnostic de maladie d'Addison fut posé et que le malade commença à être traité.

Il reçoit dès lors 10 milligrammes de cortine de synthèse tous les deux jours, combiné à 5 grammes de sel tous les jours. L'amélioration est

rapide, le poids atteint 59 kgs 500, la tension artérielle remonte à 11-7, puis atteint ultérieurement 14-10.

Il est ensuite envoyé dans le service, le 19 juin 1946, à l'hôpital Broussais, pour être greffé. Sa tension, à son entrée, était à 16-11, chiffre déjà élevé ; son poids était à peu près stabilisé à 61 kgs. L'équilibration fut alors réalisée par 5 milligrammes de cortine par jour et 5 grammes de sel quotidien. Après une dizaine de jours d'observation, l'implantation

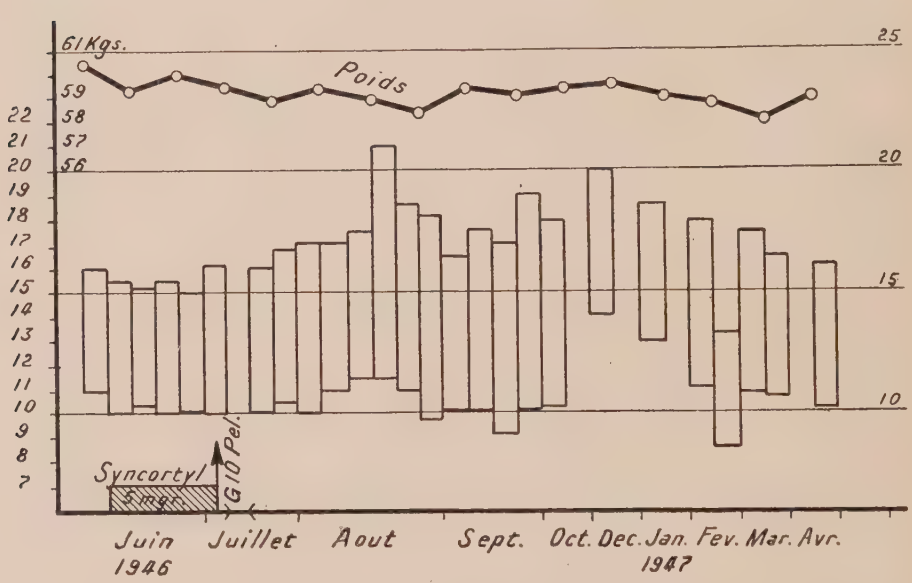


Fig. 4. (Obs. III). — Moyennes tensionnelles de 5 jours jusqu'en octobre. Ensuite moyenne tensionnelle de 15 jours.

sous-cutanée de dix pellets de 100 milligrammes fut réalisée. Le 2 juillet 1946, une semaine après, le malade quitte le service, en parfait état, sa tension est à 15-9, le poids à 59 kgs 900.

Il continue ensuite à se faire suivre régulièrement à la consultation et c'est alors qu'on assiste à une augmentation régulière de sa tension artérielle qui atteint 18-11,5, puis 22-11. Au mois d'août 1946, réadmis dans le service, on constate que sa tension artérielle oscille entre 17 et 19 de maxima, alors qu'au contraire son poids est tombé aux environs de 59 kgs. L'examen clinique ne découvre aucun œdème, aucun antécédent hypertensif n'est retrouvé à l'interrogatoire. D'ailleurs, la suppression du

sel ne s'est accompagnée d'aucune amélioration tensionnelle. Lorsque le malade quitte le service, sa tension est encore à 17,5-11.

Il continue à se faire surveiller à la consultation externe et on constate que le chiffre de sa tension artérielle n'a aucune tendance à s'abaisser ; la moyenne s'établissant autour de 19 à 20 de maxima.

Ce malade, nous ayant été confié en vue de rechercher la cause de son hypertension, il fut hospitalisé en mars 1947, dans le service du Professeur Pasteur-Vallery-Radot, afin d'établir un bilan rénal complet. Sa tension artérielle oscillait à ce moment autour de 17 de maxima. Signalons d'ailleurs, qu'au cours de ces épreuves, le sel ayant été supprimé et le malade ayant été mis au régime déchloruré, une violente crise d'insuffisance surrénale aiguë se déclencha, accompagnée d'une chute tensionnelle à 10-6, mais dans les jours suivants, le trouble ayant été corrigé, l'hypertension se rétablit progressivement.

Un essai de thérapeutique avec l'acétate de testostérone, associé à la suppression de la dose quotidienne de sel, eut pour effet de stabiliser la tension artérielle autour de 16-10.

Examens de laboratoire :

Le 20 août 1946 :

— Urée urinaire : 12 gr. p. 1.000.

— Urée sanguine : 0,20 gr. p. 1.000.

— Constante d'Ambard : 0,055.

— Culot de sédimentation urinaire :
Présence de phosphates tricalciques.
Pas de cellules ou de germes visibles.
Rares hématies.

— Epreuve de concentration de Volhardt :
Le malade concentre à 1.023.

— Epreuve de la phénol-sulfone-phtaléine :
En 1 h. 10 : 50 %.

— Numération et formule sanguine :
G. R. : 3.980.000.
G. B. : 6.100.
Poly. neutrophiles : 59 %.
Poly. éosinophiles : 2 %.

Lymphocytes : 28 %.
Monocytes : 11 %.

— Cholestérol : 1,75 gr.
— Sodium : 3,27 gr.
— Potassium : 0,17 gr.

Le 8 février 1947 :

— Urée sanguine : 0,26 gr. p. 1.000.
— Constante d'Ambard : 0,056.
— Test de Van Slyke : 95 % (Standard Clearance).
— Phénol-sulfone-phtaléine :
En 15 minutes : 30 %.
En 70 minutes : 60 %.
— Epreuve de concentration de Volhardt :
Le malade concentre à 1.028.
— Culot de sédimentation urinaire :
Culot normal.
— Mesure de la masse de l'eau :
Volume du plasma : 6 % (3.600 cc.).
Volume des liquides interstitiels : 20 %.

Le 10 octobre 1947 :

— Taux des 17-cétostéroïdes dans les urines : 3 mgr. 4.

OBSERVATION IV

M. Ma...

Agé de trente-cinq ans, ce malade entre dans le service en juin 1946, envoyé par son médecin traitant avec le diagnostic de maladie d'Addison. A son entrée, le poids est à 59 kgs 200, la tension artérielle à 9-4.

La cortine de synthèse, à la dose de 5 milligrammes plus 5 grammes de sel amène rapidement une très nette amélioration de l'état général, la tension remonte à 13-8, le poids est à 56 kgs 500. Le malade étant bien équilibré, il reçoit, en juillet 1946, dix pellets de 100 milligrammes d'acétate de désoxycorticostérone en implantation sous-cutanée.

Le malade est cependant renvoyé dans le service le 19 novembre 1946, son médecin étant justement inquiet et intrigué par une hypertension

artérielle qui, au cours d'une mesure, atteignait 24 de maxima et ne cédait pas à la suppression du sel. Elle ne s'accompagnait d'ailleurs d'aucun œdème, ni même d'aucune augmentation de poids.

Au moment de sa réadmission dans le service, son poids était en effet à 52 kgs 700, sa tension artérielle en moyenne à 17-11. L'examen clinique permit alors de constater que l'état général était dans l'ensemble satisfaisant, mais cependant il fit découvrir un bruit de galop s'accompagnant d'un souffle systolique de la pointe. Il n'y avait aucun œdème, aucune trace d'antécédent hypertensif.

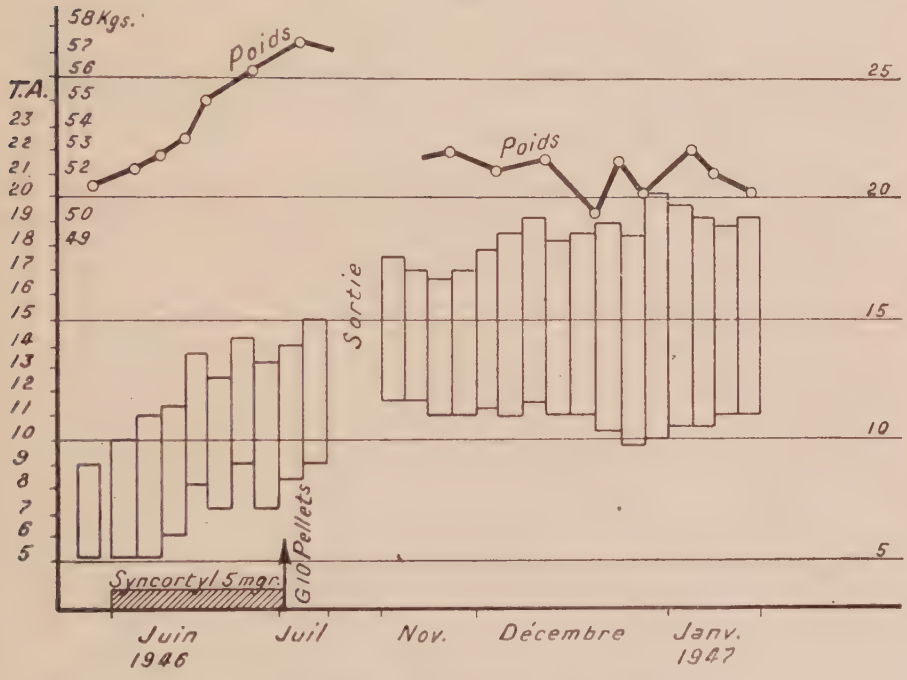


Fig. 5. (Obs. IV). — Moyennes tensionnelles de 4 jours.

Malgré tous les traitements mis en œuvre : diminution, puis suppression du sel, ouabaïne, digitaline, ni la tension artérielle, ni les signes de défaillance cardiaque ne s'amendèrent. Au contraire, un orthodiagramme, fait un mois après son entrée, montra une forte hypertrophie du ventricule gauche, tandis que la tension artérielle s'élevait encore progressivement pour atteindre en moyenne 19-11,5. Les examens de laboratoire mon-

trèrent, chez ce malade, une rapide défaillance rénale que nous reverrons plus loin.

Pendant toute cette période, l'examen n'a jamais retrouvé d'œdèmes, et le poids est resté à peu près stationnaire, subissant même, vers la fin de décembre, une chute de 2 kgs 500, qui n'eut aucune influence sur l'allure de la courbe tensionnelle.

Le malade quitta le service le 10 janvier 1947, n'ayant aucunement été amélioré par son séjour à l'hôpital ; sa tension est à 19,5-11, il a encore maigri, son poids est à 50 kgs 400, alors qu'il était à 52 kgs 700 à son entrée.

Aux dernières nouvelles, sa tension artérielle était à 20-11 malgré le repos continu au lit. Une insuffisance rénale grave s'est installée avec azotémie élevée, s'accompagnant d'une atteinte sérieuse du système artériel comme en témoigne un examen de fond d'œil.

Examens de laboratoire :

Le 2 décembre 1946 :

— Albuminurie : 1,40 gr.

— Urée sanguine : 0,35 gr.

— Urée urinaire : 5,35 gr.

— Constante d'Ambard : 0,118.

— Culot urinaire :
Quelques lymphocytes.
Très rares cellules.
Pas de germes.

— Epreuve de la phénol-sulfone-phtaléine :
En 70 minutes : 28 %.

— Epreuve de concentration de Volhardt :
Le malade concentre à 1.018.

— Epreuve de dilution :
Le malade dilue à 1.003.

Le 7 janvier 1947 :

— Albuminurie : 1 gr.

— Constante d'Ambard : 0,088.
Urée sanguine : 0,25 gr. p. 1.000.
Urée urinaire : 4 gr. p. 1.000.

— Epreuve de la phénol-sulfone-phtaléine :
En 70 minutes : 77 % (?).

— Culot urinaire :
Rares cellules.
Pas de cylindres.

La lecture de ces observations montre bien l'opposition qui existe entre ces hypertensions et celles en rapport avec la rétention aqueuse. Bien que notre Maître, le Professeur DE GENNES, en ait signalé deux cas en 1941, il ne semble pas que cette variété d'hypertension au cours de la maladie d'Addison ait été encore signalée en France. Par contre, les auteurs américains semblent y avoir attaché une certaine importance. Aussi mentionnerons-nous quelques-unes des observations les plus caractéristiques rencontrées dans la littérature américaine.

C'est d'abord LOEB, FERREBEE et leurs collaborateurs qui, en 1939, observèrent chez deux malades une hypertension artérielle provoquée par l'administration prolongée d'acétate de désoxycorticostérone. La tension artérielle dans ces deux cas atteignit 16 et 20 de maxima.

THORN et FIROR, en 1940, signalèrent également, dans une série de trente malades, deux cas d'hypertension par la cortine de synthèse. L'un avait une tension artérielle à 17-10 et présentait en même temps des signes de défaillance myocardique. La tension de l'autre était à 16,5-11; mais ce cas est peut-être interprétation plus délicate, étant donné que son poids avait augmenté de 4 kilos.

E.-P. MAC CULLAGH et E.-J. RYAN, dans un travail consacré aux résultats du traitement de la maladie d'Addison par la désoxycorticostérone, présentent cinq cas d'hypertension. Trois d'entre eux ne rentrent pas dans nos cas, les phénomènes hypertensifs semblant en effet nettement en rapport avec la rétention hydrique. Par contre, les deux autres sont caractéristiques. Dans le premier, la tension artérielle atteignit 19,4-11, la moyenne s'établissant autour de 16-9. Le maximum tensionnel fut atteint sans aucune augmentation de poids. Le malade rece-

vait en plus de l'acétate de désoxycorticostérone de l'extrait cortical total (Eschatin).

Dans le deuxième cas, l'évolution fut encore plus caractéristique. Le malade fut d'abord traité par l'extrait total sans que l'élévation tensionnelle dépasse les limites de la normale (12-8). La cortine de synthèse ayant été substituée à l'extrait total, on assista alors à une ascension progressive de la tension artérielle qui s'éleva jusqu'à 21-11.

Chez ces malades, le volume du plasma atteignit rapidement la normale après le début du traitement, mais il n'augmenta pas ultérieurement, non plus que le poids, alors que la tension atteignait des chiffres élevés.

L.-J. SOFFER, F.-L. ENGEL, B.-S. OPPENHEIMER analysent l'évolution de cinq cas de maladie d'Addison traitée par la cortine de synthèse, dont un reçut ultérieurement 13 pellets en implantation sous-cutanée. Ce dernier cas est particulièrement intéressant, car six semaines après cette implantation, le malade présenta des signes nets d'atteinte cardio-vasculaire. Ce furent d'abord des douleurs pré-cordiales angineuses avec dyspnée et palpitations cardiaques; au cours de ce syndrome aigu, la tension artérielle s'éleva jusqu'à 25-10. Le poids, par contre, ne se modifia pas, restant à 55 kilos.

Fait intéressant, l'ablation chirurgicale de 4 pellets amena une chute de la tension qui se fixa à 14,5-9, sans cependant que cette chute tensionnelle ne s'accompagne d'une amélioration des douleurs cardiaques angineuses, qui persistèrent.

THORN, DORRANCE et DAY, dans un travail résumant les résultats de leur expérience dans le traitement de la maladie d'Addison, signalent que parmi les cent cinquante-huit malades soignés par la méthode des implantations sous-cutanées, 34 % présentèrent des phénomènes hypertensifs, mais parmi ceux-ci 8 % seulement rentrent nettement dans le cadre de l'hypertension sèche. Il semble que THORN fasse intervenir dans la pathogénie de ces hypertensions la notion d'un terrain hypertensif, d'une instabilité vaso-motrice.

Signalons également le fait que L.-G. ROWNTREE, dans une série de six malades Addisoniens, qu'il traita par un

extrait cortical total, n'a jamais observé, avec cette forme hormonale, d'élévation tensionnelle. La tension artérielle de ses sujets, sur des périodes allant de sept à huit ans de traitement, ne dépassa jamais 12 de maxima, la moyenne s'établissant autour de 11.

Enfin, le dernier travail en date sur cette question, celui de G.-A. Pérera, A.-I. Knowlton, A. Lowell, R.-F. Loeb, a été entrepris en 1944, uniquement dans le but de contrôler la réalité de l'action hypertensive de l'acétate de désoxycorticostérone.

Dans la première partie de ce travail, les auteurs veulent d'abord éliminer l'action hypertensive du chlorure de sodium. Prenant donc neuf sujets atteints de maladie d'Addison, ils les traitent uniquement par le sel pendant des périodes variant de un à dix mois. Aucun de ces malades ne présenta d'élévation tensionnelle dépassant 14. Le volume du plasma, mesuré sur trois malades, resta normal dans ces trois cas.

Dans la deuxième partie de leur étude, ils choisirent vingt-quatre malades Addisoniens, dont un certain nombre faisait partie du groupe précédent. Ceux-ci furent traités par la méthode thérapeutique classique, associant le sel à la cortine de synthèse. Cinq de ces malades présentèrent une nette élévation tensionnelle. Deux d'entre eux, particulièrement, virent leur tension atteindre des chiffres hypertensifs. Chez l'un d'eux, un homme de quarante-cinq ans, la tension artérielle atteignit 17,8-11, tandis que l'électro-cardiogramme montrait déjà une prépondérance gauche. Chez le deuxième, un homme de quarante-huit ans, la tension artérielle s'éleva à 18-10,5. Chez les trois autres malades, l'élévation tensionnelle ne dépassa pas 16-10. Le volume du plasma, mesuré chez trois de ces sujets, ne dépassa pas les limites de la normale. D'ailleurs, le poids de tous ces cas d'hypertension ne subit pas d'augmentation notable.

Enfin, dans la troisième partie de leur expérience, les auteurs s'adressent à des sujets sains, au nombre de trois. Ceux-ci furent d'abord mis en observation, en vue d'apprécier leur chiffre tensionnel moyen, puis soumis dans une deuxième

période à un traitement par le chlorure de sodium à la dose de 10 grammes par jour, puis dans une troisième période, à des injections de désoxycorticostérone à la dose quotidienne de 10 milligrammes, en association avec le sel. Tous les sujets d'expérience présentèrent une élévation tensionnelle que les auteurs interprétèrent comme une conséquence de l'action vasopressive et hypertensive de la désoxycorticostérone. Cette interprétation doit cependant être discutée, car les trois sujets d'expérience présentèrent une augmentation du volume du plasma et une augmentation de poids. Ces phénomènes de rétention hydrique furent nets chez deux des sujets.

De cette expérience, il faut néanmoins retenir qu'une élévation tensionnelle, indépendante des mouvements de l'eau, est apparue chez cinq Addisoniens traités par la cortine de synthèse, et qu'elle atteignit même des niveaux hypertensifs chez deux d'entre eux. Ces constatations viennent donc bien confirmer la réalité de l'effet presseur de l'acétate de désoxycorticostérone chez certains individus et dans certaines conditions, effet presseur dont le mécanisme est à déterminer. G.-A. Pérera, en conclusion, disait d'ailleurs que ce phénomène restait obscur et qu'il fallait sans doute envisager l'hypothèse d'une action de l'hormone cortico-surrénale de synthèse sur le système vasculaire, qu'elle soit directe ou encore indirecte.

Analyse et discussion des faits cliniques

Nos quatre observations d'hypertension sèche, ainsi que celles rapportées dans la littérature américaine, établissent donc bien la réalité d'une action hypertensive vraie de l'acétate de désoxycorticostérone lors de son emploi dans la maladie d'Addison. Certes, ces hypertensions restent rares, mais nous venons de voir qu'elles sont loin d'être exceptionnelles.

De prime abord, elles semblent assez mystérieuses, car elles se produisent chez des sujets bien différents et dans des circonstances variées, d'un groupement difficile.

On peut cependant d'emblée éliminer l'hypothèse d'une impureté du produit injecté ou greffé, puisque de nombreux malades qui avaient été implantés par des pellets qui provenaient de la même série, ne présentèrent aucun accident.

Il en est de même de l'âge des malades qui est très variable. Trois de nos cas étaient encore jeunes, sauf un qui avait cinquante-deux ans. Les observations américaines montrent des faits identiques. Aucun de nos malades n'avait d'antécédents hypertensifs ou cardiaques. L'un d'entre eux avait un passé rénal. Nous verrons, lorsque nous aborderons la pathogénie de ces phénomènes, la valeur que l'on peut attacher à ce fait clinique.

Cependant, de l'analyse de nos observations, une constatation importante se dégage, dont on réalise aisément les conséquences pratiques. On remarque, en effet, que dans nos quatre cas, les phénomènes hypertensifs ne sont nettement apparus qu'après l'implantation sous-cutanée de pellets, succédant à l'injection du produit sous forme de cortine de synthèse hui-

leuse. Tant que ces malades furent traités par la méthode des injections quotidiennes, leur tension artérielle est restée sensiblement dans les limites de la normale, ne la dépassant que rarement et fugitivement. Dès que le produit fut introduit sous forme de greffe sous-cutanée, les phénomènes hypertensifs se développèrent et se fixèrent définitivement. Il faut cependant remarquer que la tension artérielle de ces malades était déjà un peu élevée pendant la période des injections quotidiennes, ce qui doit faire faire des réserves quant à l'opportunité de la greffe sous-cutanée chez les Addisoniens à tension artérielle atteignant 15 à 16 de maxima avec la technique des injections de produit huileux.

Tous ces faits sont particulièrement nets dans l'observation I (Le B...). La première greffe avait en effet été suivie d'une élévation tensionnelle nette, autour de 16 de maxima, bien qu'antérieurement sa tension fut absolument normale, autour de 11-7. La deuxième greffe fut suivie cinq jours plus tard de paroxysmes hypertensifs impressionnants avec tension artérielle à 23-12 et manifestations fonctionnelles intenses. Ces crises paroxystiques, nous l'avons vu, se reproduisirent ultérieurement.

L'observation II (Mme Duv...) est moins évidente en ce qui concerne le déclenchement de l'hypertension par la greffe sous-cutanée. Cette malade, en effet, connut une très longue période de traitement par les injections intra-musculaires de cortine huileuse, pendant laquelle sa tension artérielle atteignit d'abord les limites supérieures de la normale, à 15, puis la dépassa franchement, se maintenant entre 16 et 17 de maxima. Mais, là encore, la greffe donna un net coup de fouet à la tension artérielle et aggrava l'hypertension artérielle encore modérée.

Dans l'observation III (Slé...), on retrouve le même phénomène. La tension de ce malade est à 16-11 tant qu'il reçoit la cortine de synthèse en injections huileuses. Quinze jours après la greffe, elle atteint 18-11 pour monter jusqu'à 22-11 un mois et demi après.

L'observation IV (Ma...) prête aux mêmes constatations. La tension est normale pendant la période d'équilibration, bien

qu'elle eut atteint 14 et 15 de maxima dix jours avant la greffe. Rapidement après celle-ci, une hypertension importante apparaît, qui oblige à sa réhospitalisation.

Une des observations de L.-J. Soffer montre des faits identiques. Dans les autres observations américaines, il n'est malheureusement pas fait état du rapport entre la date d'apparition de l'hypertension et celle de la greffe. Notons cependant que les auteurs américains observèrent également des hypertensions avec l'emploi exclusif de la cortine en injections intra-musculaires.

Il semble donc que la méthode des implantations sous-cutanées fassent apparaître des propriétés toxiques qui restent latentes ou peu évidentes lorsque l'acétate de désoxycorticostérone est employé sous forme d'injections quotidiennes. Tout se passe comme si la greffe sous-cutanée de pellets potentialisait les effets toxiques et hypertensifs de la cortine de synthèse.

L'explication de ce fait n'apparaît pas très clairement. On sait seulement que la méthode des greffes sous-cutanées représente une utilisation meilleure de l'hormone dont elle réalise un économie importante. On peut donc penser que si ses propriétés thérapeutiques sont accrues par ce procédé, il est possible qu'il en soit de même pour ses propriétés toxiques.

La notion de cette meilleure utilisation de la cortine de synthèse par la méthode des implantations, c'est-à-dire d'une quantité inférieure à celle des injections pour équilibrer le malade, permet d'éliminer comme explication de ces hypertensions l'hypothèse d'un apport trop important d'hormone corticale de synthèse réalisée par la greffe. En effet, chez tous nos sujets, la résorption des pellets s'est faite dans des délais sensiblement normaux et aucun d'entre eux n'a fait d'accidents de surdosage en cortine une fois greffée, au contraire, dans deux cas, il fallut ajouter une dose supplémentaire de désoxycorticostérone sous forme d'injections sous-cutanées.

De l'étude de nos quatre observations, il est également possible de dégager les caractères cliniques de ces hypertensions, ainsi que les particularités qui les distinguent des hypertensions par rétention aqueuse.

Elles en diffèrent d'abord par l'absence de parallélisme entre la courbe de tension et celle du poids. On sait, en effet, que dans les phénomènes hypertensifs par augmentation de la masse de l'eau, la tension artérielle s'élève à peu près en même temps que le poids. Chez nos malades, on n'observe nullement ce parallélisme. Au contraire, on assiste à une chute de poids progressive au moment de l'apparition des phénomènes hypertensifs. D'ailleurs, on s'aperçoit que, mise à part l'amélioration de l'état général observé au début de l'institution de la thérapeutique, le poids de nos malades a fléchi progressivement au cours de leur maladie hypertensive, fait qui montre bien la sérieuse répercussion de cette complication sur l'état général de ces malades.

Cette disparité entre la courbe de poids et celle de la tension est également notée dans toutes les observations américaines où le poids est mentionné.

La mesure de la masse de l'eau vient encore confirmer l'indépendance de ces hypertensions vis-à-vis de l'équilibre hydrique. Chez nos malades, elle a été mesurée dans deux cas, le résultat est resté dans les limites de la normale. Même résultat chez les auteurs américains. Comme on peut le constater dans les observations de Mac Cullagh et de Pérera, où elle a été étudiée, les chiffres étaient également voisins de la normale.

Un autre caractère les distingue encore des hypertensions d'origine hydrique, c'est leur aspect définitif. Nous avons vu, en effet, que les accidents hypertensifs par rétention aqueuse sont des phénomènes passagers, revêtant volontiers un caractère aigu et qu'elles sont habituellement rapidement corrigées par la suppression du sel et la diminution de la dose de cortine de synthèse. L'hypertension sèche, par contre, réalise un phénomène permanent, stable. Elle n'est nullement améliorée par des modifications dans la posologie de la cortine ou du sel.

Il convient cependant de faire ici une réserve : certains auteurs américains, Swingle, en particulier, ont observé que la réduction de la dose d'acétate de désoxycorticostérone quotidienne ramène la tension artérielle à la normale; de notre côté, nous avons observé dernièrement qu'un de nos malades

(obs. III, Slé...) a vu lentement revenir sa tension artérielle à la normale, au fur et à mesure de l'épuisement de sa greffe, et ce fait doit nous rendre circonspect dans l'appréciation des résultats thérapeutiques obtenus par les différentes méthodes essayées pour réduire ces hypertensions.

Quoi qu'il en soit, l'hypertension sèche va s'installer progressivement dans la plupart des cas et évoluer ensuite sur le mode chronique, réalisant un tableau très voisin de celui réalisé par l'hypertension artérielle dite essentielle. Les similitudes entre ces deux formes de l'hypertension sont en effet très grandes. C'est d'abord le caractère chronique, bien qu'avec quelques réserves, comme nous venons de le voir, c'est ensuite les ressemblances cliniques avec la maladie hypertensive dans sa phase compensée. L'élévation de la tension artérielle porte en effet surtout sur la maxima, tandis que la minima reste bonne, oscillant généralement autour de 10 à 11, de sorte que la tension différentielle reste toujours excellente, éliminant donc le rôle d'une artério-sclérose ou d'une défaillance cardiaque dans la pathogénie de nos accidents hypertensifs.

Une fois installée, cette hypertension est volontiers instable. Elle s'exagère au moment des efforts, des émotions, des fatigues. Elle s'atténue, au contraire, au moment des rechutes de la maladie d'Addison, sans que toutefois elle revienne parfaitement à la normale au cours de celles-ci (observations I et III).

Le pronostic de ces phénomènes hypertensifs est difficile à établir. Il semble cependant que dans trois cas (observations I, II, IV), le phénomène soit définitivement installé, comme si on avait provoqué un état d'hypertonicité artérielle permanent, identique à celui de l'hypertension essentielle. Bien que le degré de l'hypertension ne soit pas très élevé, il semble toutefois que l'on se trouve en présence d'une complication grave, évoluant plus rapidement que l'hypertension essentielle vers les accidents rénaux et vasculaires. Le cas de l'observation IV est caractéristique, un examen récent du fond d'œil a en effet montré des signes d'artérite, il en est de même de l'observation I où l'examen ophtalmologique vient également de montrer des signes d'atteinte artérielle.

Dans l'observation III, au contraire, l'évolution de cette hypertension semble être bénigne. Elle est en effet entrecoupée d'améliorations et même, à certains moments, de rémissions lors de la disparition de la cortine de synthèse secondaire à l'épuisement de la greffe. De plus, elle ne s'accompagne d'aucun signe d'atteinte vasculaire ou rénale.

En conclusion, la pathogénie de ces accidents hypertensifs, si semblables au tableau réalisé spontanément en clinique par l'hypertension artérielle essentielle, apparaît comme complexe, surtout quand on se rappelle que l'on a nié à la désoxycorticostérone toute action pressive.

Par quel mécanisme a-t-on réalisé chez quelques malades, parmi tant d'autres, un tableau clinique d'hypertension artérielle chronique et évolutive, alors que ceux-ci n'avaient aucun antécédent hypertensif ? La désoxycorticostérone étant directement en cause, nous y avons insisté, il convient donc d'analyser les différentes actions de cette hormone pour trouver parmi celles-ci une solution à ce problème.

Partie Pathogénique

RAPPEL PHYSIOLOGIQUE

Avant d'étudier l'action de la désoxycorticostérone sur le système circulatoire et sur les différents appareils, il est peut être intéressant de rappeler que celle-ci n'est qu'une des nombreuses hormones élaborées par la glande surrénale. En effet, vingt-huit composés cristallisés ont été jusqu'ici isolés à partir de l'extrait surrénal et chacun d'entre eux possède une activité propre sur les différents métabolismes et sur les divers appareils de l'organisme. Tous, d'ailleurs, ne sont pas également actifs, certains même semblent à peu près inertes, et jusqu'à présent, six seulement paraissent posséder une activité nette dans le maintien en vie de l'animal surrénalectomisé.

Plusieurs classifications ont été employées, actuellement, celle qui tient compte en même temps des propriétés chimiques et du mode d'action est à peu près partout utilisée. Elle permet de diviser ces différentes hormones en trois groupes :

Le groupe de la désoxycorticostérone ou groupe 1.

C'est-à-dire dont le carbone 11 ne possède pas de groupe cétone ou hydroxyle.

Les effets des hormones de ce groupe portent surtout sur le métabolisme des électrolytes et particulièrement sur celui du sodium et du potassium.

Ce groupe comprend la désoxycorticostérone, le facteur sodium de HARTMAN et SPOOR, et ce qu'on appelle la fraction amorphe de KENDALL, c'est-à-dire le résidu de l'extraction par cristallisation des différentes hormones contenues dans l'extrait total.

Ces composés n'ont aucune action sur le métabolisme des hydrates de carbone ni sur celui des protéines.

Le groupe des corticostérones, ou groupe 2.

C'est-à-dire dont le carbone en C 11 est oxygéné.

Il comprend quatre hormones principales : la corticostérone, la 11-déhydrocorticostérone, la 17-hydroxycorticostérone, et la 17-hydroxy-11-déhydrocorticostérone.

Ces composés ont une action de catabolisme protéique et d'anabolisme hydro-carboné, leurs effets sont presque nuls sur l'équilibre des électrolytes. Le catabolisme protéique se traduit par une augmentation de l'azote éliminé par rapport à l'azote ingéré. Il semble que ces processus soient à l'origine de certains acides aminés, d'enzymes, de vitamines, indispensables à l'organisme, surtout en cas de choc, comme c'est le cas au cours des stimuli d'alarme de SÉLYE.

L'anabolisme hydro-carboné consiste dans la transformation d'une partie de ces acides aminés en hydrates de carbone qui assurent ainsi un apport calorique.

L'absence de ces composés entraîne donc une diminution de l'activité tissulaire qui se manifeste par :

1°) la diminution de capacité de travail des muscles;

2°) la perturbation de certaines fonctions rénales, particulièrement l'incapacité d'éliminer rapidement l'eau ingérée en excès;

3°) la diminution de la capacité de résistance de l'organisme à la fatigue, à l'effort;

4°) une sensibilité accrue aux effets nocifs et certaines drogues et poisons;

5°) enfin, la suppression de la lactation.

Le groupe des 17-*cétostéroïdes.*

Ces corps sont des androgènes et sont également retrouvés dans la sécrétion testiculaire. Il est actuellement possible de les doser commodément dans les urines (ALBRIGHT, LICHTWITZ) où leur taux d'excrétion est d'environ 13 mgr. par urine de vingt-quatre heures chez l'homme, 9 mgr. chez la femme. Des 13 mgr. retrouvés chez l'homme, 4 à 5 mgr. viennent donc du testicule.

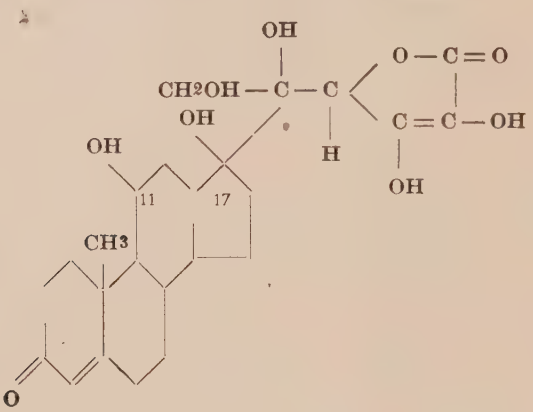
Les 17-cétostéroïdes ont une double action génitale et métabolique, il exerce, en effet, une certaine action d'anabolisme protéique : trophisme musculaire et tissulaire, équilibre nerveux. Ils retiennent le sodium et le potassium, alors que la désoxycorticostérone qui retient le sodium abaisse le taux du potassium.

Le tableau suivant résume l'activité des principales hormones ayant une action thérapeutique.

Quantité extraite de 100 livres de glandes en mgr.	Nomenclature de Reichstein	D'après Kendall		Action sur			Solubilité dans l'eau
				Electrolytes	Hydrates de C.	Test de survie	
Trace	Q	—	Acétate de désoxycorticostérone	4	1	4	0
			Fraction amorphe	?	?	4	0
180	H	B	Corticostérone	2	3	2	+
330		A	11-Déhydrocorticostérone	2	4	1	++
100	M	F	17-Hydroxycorticostérone	2	4	1	++
340	Fa	E	17-Hydroxy-11-Déhydrocorticostérone	2	4	1	+++
			Progestérone	1	?	1	0

Cette division est certes un peu arbitraire, car les effets physiologiques de ces deux groupes se chevauchent souvent et les hormones d'un groupe possèdent certaines des proprié-

tés des hormones d'un autre groupe. De plus, certains composés considérés actuellement comme inactifs peuvent, lorsqu'ils sont associés à d'autres, exercer des effets jusque-là ignorés. Enfin, ce chapitre de l'endocrinologie est en remaniement constant du fait de la découverte d'hormones nouvelles. C'est ainsi que tout récemment, LOWENSTEIN et ses collaborateurs, en Amérique, ont isolé de l'extrait total du cortex surrénal, un composé faisant partie du groupe des corticostérones dont l'action serait aussi grande, sinon plus, que celle de la désoxycorticostérone, et dont voici la formule probable.



Il n'en reste pas moins vrai que l'acétate de désoxycorticostérone, dont l'action, rappelons-le, porte surtout sur les mouvements de l'eau et du sodium, est l'hormone qui, sous une forme commode, possède l'activité la plus grande dans le maintien en vie de l'animal surrénalectomisé.

Cette hormone ayant été maintenant défini parmi les autres corps sécrétés par la cortico-surrénale, nous allons tenter maintenant d'élucider le problème pathogénique des hypertensions observées chez nos Addisoniens traités par la désoxycorticostérone.

Mécanisme de l'hypertension par la désoxycorticostérone

PLAN

Dès le début de l'étude du problème pathogénique que posent ces hypertensions sèches, on se heurte à la conception actuelle des effets de l'acétate de désoxycorticostérone hormone du sel et de l'eau, mais nullement hormone pressive. Pourtant cet effet presseur, bien qu'ayant fait l'objet de nombreuses discussions, au moins au début de son emploi, a été plusieurs fois retrouvé, surtout en Amérique.

C'est d'abord KUHLMAN, RAGAN, FEREBEE, ATCHLEY et LOEB qui, en 1939, observèrent une élévation tensionnelle chez les chiens qu'ils avaient traités par la désoxycorticostérone. GROLLMAN, HARRISON, WILLIAMS, étudièrent à leur tour le problème et montrèrent que si cette hormone possède un effet hypertenseur, par contre, l'extrait cortico-surrénal total en est totalement dénué. Après ces publications, les travaux concernant l'effet presseur de la cortine de synthèse se sont multipliés. Nous en étudierons un certain nombre.

Mais quand nous parlons de l'effet presseur de la désoxycorticostérone, il nous faut signaler dès maintenant que celui-ci ne s'observe que dans certaines conditions et sur un certain terrain, aussi bien du point de vue expérimental que du point de vue clinique. Précisons donc que de nombreux travaux ont bien montré que l'acétate de désoxycorticostérone n'exerçait aucun effet sur la tension artérielle de l'individu normal. Ce qui explique la conception courante que l'on se fait sur cette

hormone. Quelques auteurs cependant ont accordé à la cortine de synthèse une action pressive, mais dans des conditions assez spéciales. GREGORY l'a employée avec d'excellents effets dans l'hypotension orthostatique, donc chez des sujets possédant une tension pathologique. PÉRERA l'a utilisée chez des sujets normaux, il aurait observé une légère élévation tensionnelle, mais qui s'est accompagnée d'une élévation de poids ou d'une augmentation de la masse de l'eau, ce qui enlève à ces faits leur valeur.

On peut donc admettre, dans l'ensemble, que la désoxycorticostérone n'a pas d'action sur la tension artérielle de l'individu normal, le problème qui se pose est donc de savoir au cours de quelles conditions pathologiques cette hormone exerce son effet presseur.

Plusieurs hypothèses se sont présentées, mais aucune d'entre elles ne s'est montrée entièrement satisfaisante. Nous allons cependant les énumérer ici car leur étude nous a servi de base de travail et nous a permis de découvrir certains faits qui nous ont aidés à bâtir notre conception pathogénique sur la nature de ces hypertensions sèches.

Nous ne retiendrons pas l'hypothèse d'une impureté du produit injecté ni celle d'une tare vasculaire antérieure, que nous avons déjà éliminées. En fait, quatre hypothèses se trouvaient en présence, dont deux peuvent être d'emblée écartées.

1) La première incrimine dans la génèse de ces hypertensions la rétention de l'eau et du sodium. Mais nous avons déjà vu que leur aspect clinique diffère totalement de celui des hypertensions par rétention aqueuse. La mesure de la masse de l'eau par les épreuves jumelées au rhodanate et au bleu Chicago vient confirmer cette notion.

2) On ourait pu se demander également si ces hypertensions n'étaient pas en rapport avec une rétention de potassium, puisqu'on a publié des cas de maladie d'Addison sans hypotension s'accompagnant d'une kaliémie normale. On sait d'autre part, ainsi que l'ont montré R. HAZARD et A. QUINQUAUD, que cet électrolyte possède un effet presseur. Mais cette hypothèse ne peut être admise, car un des effets les plus notables de la

désoxycorticostérone est d'entraîner une forte élimination du potassium, à tel point que, lorsque la dose de cette hormone est assez forte, on peut observer des paralysies musculaires.

3) La troisième hypothèse invoque l'action de l'acétate de désoxycorticostérone sur le tonus vasculaire et la trophicité des artérioles. Elle a surtout été défendue par SWINGLE, DECOURT et leurs collaborateurs. Bien qu'elle ne soit pas entièrement satisfaisante, elle permet cependant d'expliquer bien des faits observés chez les Addisoniens et les sujets normaux recevant de l'acétate de désoxycorticostérone. Aussi, quelques-uns des résultats recueillis au cours des expériences la concernant nous serviront-ils à étayer certaines de nos hypothèses.

4) La quatrième hypothèse, enfin, attribue à l'hormone de synthèse surrénale une action toxique sur le rein, avec production de lésions secondairement génératrice d'hypertension artérielle, soit par libération de rénine, soit par tout autre mécanisme. Elle a été formulée en premier lieu par GROLLMAN. H. SÉLYE lui a apporté une importante contribution.

Nous allons donc discuter successivement ces deux dernières hypothèses et particulièrement la quatrième concernant l'action toxique de la désoxycorticostérone sur le rein qui, bien que n'élucidant pas entièrement le problème, nous apporte cependant une base logique conforme à certains faits retrouvés dans nos observations.

Action de l'acétate de désoxycorticostérone sur le tonus vasculaire

Une des premières hypothèses qui vient à l'esprit pour expliquer les accidents hypertensifs que nous avons observés, consiste à attribuer à l'acétate de désoxycorticostérone des propriétés hypertensives, ou tout au moins une action sur le tonus vasculaire.

Nous savons cependant que cette action hypertensive est très discutée et que, en fait, elle n'a été observée nettement que dans certaines conditions expérimentales bien particulières. Nous verrons, en effet, que chez l'individu normal, la désoxycorticostérone n'a aucun effet sur la tension artérielle, mises à part les hypertensions en rapport avec une rétention hydrique. Par contre, cette hormone semble sensibiliser le système vasculaire aux différents agents presseurs et de même exalter les tares cardio-vasculaires jusque-là latentes ou bien supportées. Aussi doit-on admettre que l'acétate de désoxycorticostérone a une action certaine sur le tonus vasculaire, action qu'il faut discuter d'abord dans la pathogénie de nos hypertensions, avant de passer ensuite à d'autres mécanismes pathogéniques si cette explication ne suffit pas.

Cette action sur le tonus vasculaire est d'abord confirmée par de nombreux faits, tant cliniques qu'expérimentaux.

En clinique d'abord, chacun sait qu'au cours de la maladie d'Addison, caractérisée par une insuffisance de la sécrétion surrénale, l'hypotension est la règle, pouvant même aller jusqu'au collapsus au cours des crises aiguës de la maladie; cette hypotension ne trouve pas entièrement son explication dans la dimi-

nution de la masse hydrique de l'organisme. L'administration de cortine de synthèse ramène la tension à la normale. Il faut d'ailleurs noter que même lorsqu'il n'y a pas hypertension artérielle à proprement parler, il est fréquent de voir, avec le traitement hormonal, la tension artérielle de l'Addisonien osciller autour des limites supérieures de la normale.

Certaines observations d'accidents cardio-vasculaires, chez des malades dont ce système présentait déjà une tare, montrent bien que l'acétate de désoxycorticostérone agit à ce niveau et ne doit pas être employé sans réflexion.

C'est ainsi que G.-W. THORN et W.-M. FIROR notent que les phénomènes hypertensifs et les accidents cardio-vasculaires apparaissent plus volontiers chez les malades présentant déjà, avant le traitement, une lésion myocardique ou une affection cardio-vasculaire. Ils notent de même que, lorsque la tension artérielle était déjà élevée avant l'apparition de la maladie d'Addison, le traitement par la cortine de synthèse a de grandes chances de provoquer l'apparition d'une hypertension. Ces auteurs relatent le cas d'un malade présentant déjà des signes d'atteinte myocardique avant l'application du traitement et dont la tension artérielle était à 15-9, et qui fit des accidents de défaillance myocardique dont il mourut.

Une communication de G.-A. PÉRERA rapporte le cas intéressant d'un sujet qui, déjà hypertendu à 16-11, présenta une maladie d'Addison dont l'effet fut de ramener sa tension artérielle à 14-10,5. L'application du traitement hormonal ramena la tension à son niveau antérieur, c'est-à-dire autour de 18-13.

Enfin, encore dans le cadre de la maladie d'Addison et de son traitement par la cortine de synthèse, il est intéressant de noter que, ROWNTREE utilisant un extrait surrénal total aqueux, n'a jamais vu la tension artérielle de ses malades s'élever au-dessus de 12, la moyenne s'établissant autour de 11. Ses malades ont été régulièrement suivis pendant des périodes allant de sept à huit ans.

Il semble donc que, si l'acétate de désoxycorticostérone ne soit pas suffisant à lui seul pour provoquer une élévation tensionnelle chez l'individu normal, il puisse cependant entretenir

un état d'hypertonie artérielle, substratum de certaines hypertensions.

Du point de vue expérimental, de nombreux faits viennent confirmer ce rôle de la désoxycorticostérone sur la trophicité et le tonus du système vasculaire. Il faut d'abord mentionner les travaux de SWINGLE, PARKINS et REMINGTON qui, en 1941, étudièrent l'action hypertensive de la cortine de synthèse. Au cours des expériences qu'ils firent sur des chiens surrénalectomisés, ils obtinrent chez leurs animaux une élévation tensionnelle importante. Cette élévation ne peut cependant être retenue comme un phénomène hypertensif pur, car elle s'est accompagnée constamment d'une augmentation du volume du plasma. Cependant, au cours de leurs expériences, ils relevèrent deux faits intéressants, qui trouvent leur place dans ce chapitre. Ils constatèrent d'abord que l'extrait total en solution aqueuse ne produisait aucune élévation tensionnelle, comme ROWNTREE l'avait déjà remarqué chez ses Addisoniens. Ensuite, constatation qui s'applique plus directement à l'action de la désoxycorticostérone sur les parois des vaisseaux et leur tonus, les auteurs remarquèrent que s'ils faisaient une transfusion de sang à leurs chiens surrénalectomisés, il ne se produisait aucun trouble chez les chiens correctement équilibrés par l'hormone de synthèse, tandis que les animaux qui ne bénéficiaient pas de l'hormonothérapie substitutive, présentaient, à la suite de la transfusion, des œdèmes nets, comme si les artères et les capillaires, à la suite de la carence de l'organisme en hormones cortico-surrénales, étaient devenus perméables aux différents composants du plasma sanguin.

Les travaux de W. RAAB apportent une contribution importante au rôle de la désoxycorticostérone sur le maintien du tonus artériel. Cet auteur étudia en effet l'action hypertensive de la cortine de synthèse sur un sujet normal. Il choisit donc douze sujets normaux auxquels il injecta des doses d'hormone de synthèse allant de 20 à 50 milligrammes par jour. Il n'obtint aucune élévation tensionnelle, pas plus pendant la période d'expérience que dans la période qui suivit la cessation du traitement. Certains effets secondaires furent cependant observés, d'interprétation assez complexe. Ce fut d'abord une aug-

mentation et un élargissement de la silhouette cardiaque et ensuite des modifications de l'électro-cardiogramme de type anoxémique, avec dans un cas des douleurs angineuses.

Mais la constatation la plus intéressante fut l'intensification considérable des effets hypertenseurs de l'adrénaline. En effet, la réponse hypertensive à l'injection sous-cutanée de 0,5 cc. d'adrénaline au 1/1.000e, fut trois à quatre fois plus forte que celle obtenue avant la période d'injection par la désoxycorticostérone, avec la même dose d'adrénaline.

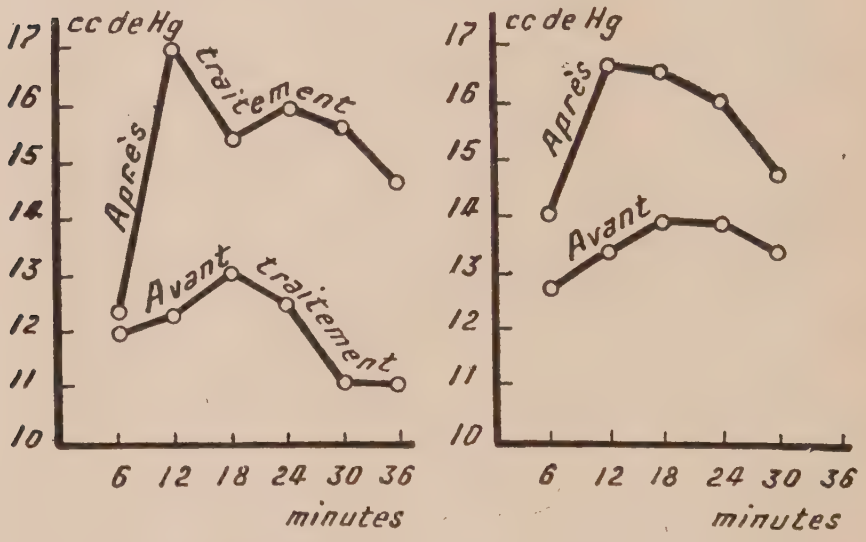


Fig. 6. — Résultats de l'injection d'adrénaline avant et après traitement par la désoxycorticostérone.

Il semble donc que la cortine de synthèse, sans avoir d'effets hypertensifs directs, exerce une sensibilisation nette aux agents hypertensifs et particulièrement à l'adrénaline.

Signalons encore que Raab, ayant mis au point une technique de dosage colorimétrique des substances d'origine surrénale, trouva que le taux de ces substances était considérablement augmenté au niveau de la paroi des vaisseaux, dans les reins, des sujets présentant des tumeurs cortico-surrénaliennes.

Nous reverrons d'ailleurs les résultats des dosages que cet auteur a poursuivi au cours des maladies vasculaires et qui permettent d'élargir le problème des effets vasculaires de l'acétate de désoxycorticostérone.

D'autres faits expérimentaux viennent encore confirmer ce rôle des hormones cortico-surrénales sur les réactions du système vasculaire aux agents presseurs. C'est ainsi que WILLIAMS, comme FRIEDMAN, REMINGTON, montrèrent que chez l'animal surrénalectomisé, la sensibilité à l'injection de rénine est perdue peu de temps après la suppression de la thérapeutique substitutive par la cortine de synthèse, elle est restaurée par la reprise du traitement hormonal. HOUSSAY fit les mêmes constatations, mais remarqua cependant que la réponse à l'hypertensine restait normale.

REMINGTON, ARMSTRONG ont montré de même que l'injection de vaso-pressine, de chlorure de baryum, avait peu d'effets sur les animaux surrénaloprives. Enfin, ELLIOTT apporta une nouvelle preuve de ce rôle de la cortico-surrénale en montrant que l'excitation splanchnique ne provoque plus d'élévation tensionnelle chez l'animal surrénalectomisé en état de collapsus. COMBES et LANGSDORF confirmèrent ces faits en montrant que le tonus sympathique est diminué chez les animaux surrénalectomisés.

D'autre part, WYMAN, TUM SUDEN établirent le fait que la surrénalectomie modifie la réponse à des doses mortelles d'adrénaline. Chez l'animal normal, après la forte réponse hypertensive initiale, il y a une rapide chute de la tension artérielle, avec œdème aigu du poumon et collapsus circulatoire terminal. Au contraire, on observe chez l'animal surrénalectomisé une défaillance circulatoire lente et progressive qui pourrait s'expliquer par une diminution de la sensibilité du système vasculaire à l'adrénaline.

Plus récemment, en France, J. DECOURT et ses collaborateurs ont étudié l'action vasculaire de l'acétate de désoxycorticostérone. Ils injectèrent d'abord de la cortine de synthèse à des sujets normaux et, confirmant ainsi les expériences de RAAB, ils n'obtinrent pas plus que lui d'élévation tensionnelle.

Mais, par contre, ils observèrent dans tous les cas une élévation de l'indice oscillométrique, élévation qui se retrouva également chez les Addisoniens traités par la cortine de synthèse. Cette augmentation de l'indice oscillométrique persistait dix à quinze jours après la cessation du traitement, alors que le volume du plasma était revenu à la normale. Dans une récente publication sur un cas de maladie d'Addison avec dissociation entre la tension artérielle et l'équilibre hydro-chloruré, J. DECOURT insiste de nouveau sur l'action vasculaire propre de la désoxycorticostérone.

Nous-même, reprenant les travaux de cet auteur et de ses collaborateurs, sur l'élévation de l'indice oscillométrique au cours du traitement par la cortine de synthèse, avons observé ce même phénomène chez les Addisoniens traités par les implants sous-cutanés d'hormone cristallisée. De plus, fait intéressant, alors que cette élévation de l'indice était nette, tant que les malades étaient bien équilibrés par leur greffe, au contraire, chez ceux qui arrivaient en fin de greffe, l'amplitude des oscillations était inférieure au chiffre trouvé antérieurement, alors que l'hormone était apportée en quantité suffisante par les implants. Ainsi est réalisé un baromètre de l'activité de la greffe. Il nous faut signaler cependant que ce fait n'est pas constant.

Enfin, venont encore confirmer ce rôle de l'acétate de désoxycorticostérone sur le tonus vasculaire, mentionnons encore les effets thérapeutiques obtenus avec cette hormone dans la thrombo-angéite oblitérante et l'artérite oblitérante. Grâce à ce traitement, la température du membre s'élève et l'indice oscillométrique est augmenté (SIROTA).

Nombreuses sont donc les preuves de l'élévation du tonus vasculaire que réalise la désoxycorticostérone, mais, répétons-le, cette élévation du tonus est le plus souvent latente et a besoin de stimuli nerveux ou hormonaux ou d'agents presseurs directs pour se manifester.

Mais si cette action permet d'expliquer les hypertensions apparues dans certaines conditions, par exemple chez les Addisoniens présentant déjà des tares cardio-vasculaires, elle est

cependant insuffisante à elle seule pour expliquer celles qui sont apparues chez nos malades. Si, en effet, ce mécanisme était à la base des phénomènes que nous avons observés, ce ne serait pas seulement quelques individus parmi un très grand nombre chez qui s'observeraient ces accidents hypertensifs, mais, au contraire, la grande majorité des cas; or, nous savons qu'il n'en est rien. Il est certain cependant que cet effet sur le système cardio-vasculaire a préparé le terrain et peut-être déclenché le phénomène.

Si donc nous ne pouvons entièrement admettre ce mécanisme pour élucider la pathogénie des hypertensions sèches, nous devons cependant le retenir, car il est sans doute un des éléments d'une pathogénie complexe. De plus, il jette un certain jour sur le rôle de la surrénale dans l'hypertension essentielle.

Action de l'acétate de désoxycorticostérone sur le fonctionnement rénal

Nous allons donc maintenant envisager une autre hypothèse, celle qui fait intervenir dans la production de l'hypertension artérielle l'action de la désoxycorticostérone sur la fonction rénale. Cette action est assez complexe et peut se décomposer en deux parties :

1°) Une action favorable sur la fonction rénale, que nous ne ferons que résumer.

2°) Une action toxique, mais réalisée par des doses importantes d'hormones, qui rentre directement dans le cadre de cette étude.

L'ACTION FAVORABLE SUR LA FONCTION RENALE

Le premier de ces effets est bien connu et a été plusieurs fois étudié, il s'agit du métabolisme du sodium. On sait maintenant que la cortico-surrénale est indispensable au maintien de l'équilibre de cet ion dans l'organisme. L'insuffisance de la sécrétion surrénale, et surtout sa suppression, entraîne une fuite de cet électrolyte, un véritable diabète sodique.

On connaît également les perturbations qu'apportent la surrénalectomie et la maladie d'Addison dans le métabolisme du potassium. Cet électrolyte, à l'inverse du sodium, voit son taux s'élever au-dessus de la normale en cas d'insuffisance surrénale, au contraire, l'injection de désoxycorticostérone le

ramène au niveau normal. Si même de fortes doses de cette hormone sont administrées, l'abaissement du taux de la kaliémie peut être tel qu'il apparaît des paralysies musculaires (SÉLYE), conséquences de l'appauvrissement de l'organisme en cet ion.

L'origine de ces troubles est en rapport avec une perturbation dans le fonctionnement des tubes contournés. En cas d'insuffisance surrénale, ceux-ci sont incapables de restituer le sodium du filtrat glomérulaire au plasma, de même qu'ils ne peuvent excréter le potassium de façon normale.

Non seulement l'acétate de désoxycorticostérone, mais aussi la fraction amorphe (KENDALL), qui est une des hormones cortico-surrénales dont l'action sur le sel et l'eau est la plus puissante, corrigent tous ces troubles du fonctionnement des tubes contournés.

Mais la surrénalectomie provoque également d'autres perturbations dans l'équilibre des milieux intérieurs. On observe, en effet, une élévation précoce de l'azote non protéique et de l'urée dans le sang (HARROP, WYMAN), une augmentation des sulfates du sang (WINTER), de la créatinine, de l'acide urique et des phosphates (HARROP, SWINGLE). L'étude des épreuves biologiques montre encore une clearance uréique diminuée, ainsi qu'un abaissement du taux d'élimination de la phénolsulfone-phtaléine (BÉVIER). On a même voulu faire un parallèle entre le taux de l'azote non protéique dans le sang et l'apparition des symptômes d'insuffisance surrénale (HARROP, SWINGLE), mais cette hypothèse est peu défendable. Il n'en reste pas moins vrai que l'élévation du taux de l'urée et des autres déchets est l'indication d'une insuffisance rénale progressive dans la maladie d'Addison.

TALBOTT et ses collaborateurs ont encore montré qu'en plus du trouble du fonctionnement des tubes contournés chez l'Addisonien, il existe également chez lui une perturbation de la filtration glomérulaire, même lorsque la maladie est correctement traitée. Ces auteurs suggèrent qu'il s'agit d'une diminution du tonus des artérioles glomérulaires efférentes, qui peut jouer un rôle important dans la diminution de la clea-

rance uréique. Nous retrouvons ici le rôle de la désoxycorticostérone sur le tonus artériel.

De toute façon, la plupart de ces anomalies sont corrigées par l'injection de désoxycorticostérone qui augmente l'excrétion uréique et abaisse le taux de l'azotémie élevée (HARTMAN, LOEB).

Ces différentes notions montrent bien le rôle indiscutable des hormones cortico-surrénale dans le bon fonctionnement rénal. Mais il faut faire également remarquer, et ceci est important lorsqu'il s'agit d'établir un bilan rénal chez l'Addisonien, que les perturbations dans le métabolisme des déchets ne sont qu'en faible partie d'origine rénale, car on a montré (DOSNE, RODBARD, SÉLYE) que la désoxycorticostérone diminue également le taux de l'urée lorsque l'animal est néphrectomisé, et même que de fortes doses de ce stéroïde abaisse le taux de l'urée sanguine de l'animal normal (KUHLMAN, REMINGTON). Certaines expériences montrent, en effet, que cette hormone peut diminuer le catabolisme des protéines (REMINGTON). L'importante diminution dans le volume du plasma qui suit la fuite des ions sodium et chlore, doit également jouer un rôle en diminuant le débit rénal chez l'animal surrénalectomisé.

Il faut encore mentionner le rôle que peuvent jouer les hormones cortico-surrénales dans le métabolisme de l'eau et la diurèse. Si, en effet, on observe une polyurie dans les jours qui suivent la surrénalectomie chez les animaux d'expérience, en fait, ce phénomène est produit par la fuite du sodium et la déshydratation consécutive. Par contre, l'étude des éliminations hydriques montre que la fonction d'excrétion du rein est troublée et que, en réalité, la diurèse est diminuée. En effet, si on fait absorber de l'eau distillée à des animaux surrénalectomisés, la réponse diurétique est très au-dessous de la normale et l'intoxication hydrique apparaît avec des quantités d'eau inférieures aux chiffres habituels (GAUNT, LOEB). La désoxycorticostérone protège l'animal contre cette intoxication hydrique, mais l'extrait cortical total est encore plus actif. D'ailleurs, de fortes doses de désoxycorticostérone administrées pendant suffisamment longtemps, provoquent un syn-

drome de polyurie avec polydyspsie analogue au diabète insipide, mais il faut sans doute voir dans ce phénomène une conséquence de la rétention du sodium qui, de ce fait, provoque une forte soif; la polyurie est donc secondaire à la polydypsie (SWINGLE, POWER et KEPLER).

Certains tests, particulièrement celui de ROBINSON, que l'on peut utiliser dans le diagnostic de la maladie d'Addison, sont basés sur ces perturbations dans le métabolisme de l'eau.

Ce test comprend deux opérations : dans une première phase, on compare le volume d'urines émises pendant la nuit avec le volume émis le matin après absorption d'une quantité d'eau connue.

Voici la technique : à 7 h. 30, on recueille les urines de la nuit, le sujet ayant vidé sa vessie la veille vers 10 h. du soir. On mesure la quantité de cette émission. A 8 h. 30, on fait uriner le sujet, celui-ci restant à jeun, et on mesure la quantité ainsi émise en une heure. Tout de suite après, le sujet absorbe en quarante-cinq minutes 20 cc. d'eau par kilogramme de poids. Il reste au lit et urine à 9 h. 30, 10 h. 30, 11 h. 30, 12 h. 30. On mesure ces urines dans des bocaux séparés.

Voici l'interprétation : si le volume d'un seul bocal diurne dépasse le volume du bocal nocturne, on peut éliminer la maladie d'Addison. Lorsque le bocal diurne, qui contient le plus d'urine, en contient moins que le bocal nocturne, on peut penser avec une certaine probabilité, qu'il s'agit d'une maladie d'Addison, sans qu'on puisse toutefois l'affirmer.

Dans une deuxième phase, on résoud l'équation suivante :

$$A = \frac{\text{urée urinaire (mgr. \%)}}{\text{urée plasmatique (mgr. \%)}} \times \frac{\text{chlore urinaire (mgr. \%}}{\text{chlore plasmatique (mgr. \%)}} \times \times \frac{\text{volume nocturne des urines (cc.)}}{\text{volume diurne des urines (cc.)}}$$

Si « A » est plus grand que 30, il ne s'agit probablement pas d'une maladie d'Addison, tandis qu'un chiffre inférieur à 25 est très en sa faveur.

LES EFFETS TOXIQUES SUR LE REIN

Si la sécrétion cortico-surrénale physiologique semble indispensable au bon fonctionnement du rein, il n'en est pas de même lorsque les hormones qui composent cette sécrétion sont administrées à des doses élevées ou bien à un organisme dont la fonction rénale est troublée. Parmi ces hormones, la désoxycorticostérone s'est révélée particulièrement aggressive, alors que l'extrait total semble dénué de toute toxicité. Ce sont donc les expériences, d'ailleurs de beaucoup les plus nombreuses, concernant les effets néphrotoxiques de cette hormone qui nous occuperont surtout ici. On sait, d'ailleurs, qu'en clinique, la désoxycorticostérone est l'hormone la plus largement utilisée dans la thérapeutique de la maladie d'Addison et que c'est à la suite de son emploi prolongé que sont apparues les hypertensions de nos malades.

Les premiers faits concernant l'effet néphrotoxique de la cortine de synthèse peuvent être retrouvés dans les expériences de Grolman, Harrison et Williams. Ces auteurs, étudiant l'action de l'acétate de désoxycorticostérone chez les chiens surrénalectomisés, observèrent non seulement des accidents hypertensifs, mais encore des lésions rénales caractérisées par une hypertrophie rénale, une infiltration leucocytaire diffuse et une hypertrophie des tubes contournés.

Hans Sélye et C.-E. Hall étudièrent à leur tour les différents troubles que provoque l'administration de fortes doses de désoxycorticostérone. Leurs expériences méritent d'être un peu détaillées.

Ils utilisèrent pour leurs études le singe, le chien et le rat, à qui ils injectèrent de très fortes doses de cortine de synthèse, jusqu'à 40 milligrammes par jour pour les chiens et les singes, 5 milligrammes pour les rats.

Premier fait : l'administration de cette hormone sans adjonction de sel, ne provoque aucun trouble. Par contre, l'addition de sel à la ration alimentaire amena l'apparition de

manifestations pathologiques diverses, tandis que sa suppression entraînait la disparition de ces manifestations. Les troubles dominants furent des paralysies musculaires apparaissant d'abord au niveau des muscles de la nuque et se généralisant ensuite, l'administration de potassium ne les faisait pas disparaître. (Certains auteurs avaient en effet pensé qu'elles étaient secondaires à la fuite du potassium provoquée par les fortes doses de désoxycorticostérone.)

La tension artérielle ne fut pas étudiée au cours de ces expériences, cependant, les auteurs notent que jamais les animaux ne présentèrent d'œdèmes.

Deuxième fait : l'examen anatomo-pathologique confirma l'existence de lésions comparables à celles décrites par GROLLMAN et ses collaborateurs. En effet, l'autopsie des animaux montra que ces lésions portaient surtout sur les reins. Ceux-ci étaient hypertrophiés, blancs. Les altérations microscopiques siégeaient surtout au niveau des tubes contournés dont la lumière était élargie et dont les cellules étaient vacuolisées par endroit. Leur lumière était bouchée par des cylindres hyalins et granuleux abondants. Les glomérules étaient infiltrés de quelques grandes cellules. Les auteurs notent encore une hypertrophie cardiaque, mais cependant pas de sclérose artérielle. Les surrénales étaient infiltrées de cellules et atrophiées. On notait également une atrophie du thymus. Ces lésions furent au maximum chez les chiens, le singe ne présenta que peu de lésions rénales.

Deux faits importants se dégagent donc de ces expériences. D'abord la prédominance des lésions rénales par rapport aux autres altérations viscérales, fait qui montre bien le tropisme de l'acétate de désoxycorticostérone pour cet organe et particulièrement pour les tubes contournés. Ensuite, et surtout, le fait que les troubles ne sont apparus qu'après l'addition de sel, alors que sa suppression faisait tout rentrer dans la normale.

H. SÉLYE et ses différents collaborateurs, HALL, ROWLEY, PENTZ, répétèrent ces expériences dans différentes conditions et confirmèrent leurs premiers résultats, mais, de plus, frap-

pés par la prédominance des lésions rénales par rapport aux autres lésions viscérales, ils mesurèrent la tension artérielle des rats d'expérience et observèrent dès lors, dans des conditions expérimentales analogues à celles que nous venons de rapporter, l'apparition d'une hypertension artérielle d'allure maligne, provoquant plus ou moins rapidement la mort de l'animal.

Poursuivant leurs études, ils mirent en évidence ce fait intéressant, que l'hypertension artérielle et les lésions rénales pouvaient apparaître avec des doses bien moins importantes de désoxycorticostérone, lorsqu'on pratiquait, avant l'expérience, une néphrectomie unilatérale, c'est-à-dire lorsqu'on diminuait la valeur fonctionnelle de l'appareil rénal. Cette notion très importante met bien en évidence l'accroissement des effets néphrotoxiques de la cortine de synthèse sur un organisme dont la fonction rénale est perturbée. Nous retiendrons cette notion dans la pathogénie des accidents hypertensifs que nous avons observés.

Les lésions rénales, que H. SÉLYE et ses collaborateurs constatèrent au cours de leurs experiences, méritent d'être brièvement décrites en raison de leur similitude avec celles observées dans la néphroangiosclérose humaine. Macroscopiquement, le rein est augmenté de volume. A l'examen microscopique, le cortex rénal des animaux est toujours très hypertrophié, atteignant le double de celui des animaux témoins. Par contre, la médullaire reste normale dans son volume. Les glomérules sont augmentés de volume, sclérosés, le tissu conjonctif fait saillie dans l'espace capsulaire, les artérioles glomérulaires, surtout afférentes, sont sclérosées et hyalinisées. Les tubes contournés sont dilatés, leur lumière est encombrée de cylindres hyalins, leurs cellules sont souvent vacuolisées.

En conclusion, nous voyons donc que l'hypothèse de GROLLMAN, HARRISON et WILLIAMS, invoquant dans la pathogénie de ces hypertensions sèches une action nocive de la désoxycorticostérone sur les reins, est en partie confirmée. Cependant, leur explication ne nous semble pas entièrement satisfaisante, car là encore, nous nous heurtons à ce fait que seuls

quelques rares individus ont présenté des accidents hypertensifs, alors que tous les Addisoniens traités depuis un certain temps devraient en souffrir. Il faut donc introduire ici la notion d'un terrain ou d'un facteur particulier qui, chez nos malades, a permis à l'acétate de désoxycorticostérone d'exercer ses effets néphrotoxiques avec une intensité particulière.

Nous allons voir maintenant qu'il faut, en effet, chercher la clef du problème dans une altération rénale antérieure à l'institution de la thérapeutique par la cortine de synthèse.

Rôle de la lésion rénale antérieure dans la production de l'hypertension artérielle

En relatant les expériences de SÉLYE et de ses collaborateurs, nous avons vu que, pour obtenir des lésions de néphrosclérose, ces auteurs avaient d'abord utilisé de fortes doses d'acétate de désoxycorticostérone associées au chlorure de sodium. Ultérieurement, ils remarquèrent que la toxicité de cette hormone pour le tissu rénal était considérablement exaltée lorsqu'en plus de l'addition de sel au régime, on associait la néphrectomie unilatérale. Grâce à ces deux artifices, SÉLYE et ses collaborateurs obtiennent constamment des lésions rénales et viscérales avec des doses de désoxycorticostérone se rapprochant de la posologie habituelle, c'est-à-dire bien moins fortes que les doses employées primitivement pour obtenir les mêmes lésions.

Cette exaltation de la toxicité de la désoxycorticostérone trouve son explication quand on considère que la néphrectomie unilatérale et l'addition de sel au régime provoquent tous les deux une diminution de la capacité fonctionnelle du rein.

Nous n'avons pas besoin d'insister sur l'action de la néphrectomie unilatérale dont le rôle est évident. Quant au sel, son rôle toxique et même son influence dans l'hypertension artérielle ont été plusieurs fois démontrés. C. RICHET, RAUM, ROSSLE, et plus récemment CUTTING et ses collaborateurs, ont apporté les preuves de l'action agressive du sel sur le parenchyme rénal. La contre-expérience a été faite par GROLLMANN, qui a montré que la suppression totale du sel au cours de l'hypertension artérielle essentielle pouvait amener des bais-

ses tensionnelles importantes et même parfois un véritable collapsus. Découlant de ces notions, toute une thérapeutique de l'hypertension est basée, en Amérique, sur le régime pauvre en sel dont la base est le riz. Nous voyons donc que l'administration de sel va encore diminuer la capacité fonctionnelle du rein déjà altérée par la néphrectomie unilatérale. Ainsi l'action combinée de ces deux facteurs provoque une insuffisance fonctionnelle rénale sur laquelle l'acétate de désoxycorticostérone a d'autant plus de chances d'exercer son effet néphrotoxique et hypertensif.

Deux expériences vont maintenant venir étayer cette notion.

La première est celle de RODBARD et FREED. En entreprenant leur étude, ces deux auteurs voulurent confirmer le rôle hypertensif de la désoxycorticostérone. Ils prirent douze chiens dont six d'entre eux subirent une compression de l'artère rénale du type Goldblatt, réalisant ainsi une hypertension expérimentale d'origine rénale. Sur les six chiens restant, un subit une néphrectomie unilatérale. Deux autres étaient déjà hypertendus sans que les auteurs signalent quelle était l'origine de cette hypertension. Les trois chiens restants étaient normaux. Les douze chiens reçurent tous 20 milligrammes de cortine de synthèse par jour avec une alimentation normale.

Les résultats viennent apporter une confirmation à notre hypothèse. En effet, tous les chiens présentant déjà une hypertension expérimentale, y compris l'animal ayant subit une néphrectomie unilatérale, virent leur hypertension nettement aggravée par les injections de cortine de synthèse. Certains d'entre eux présentèrent même des phénomènes de défaillance cardiaque avec œdème aigu du poumon. Au contraire, les chiens dont les reins étaient normaux et dont la tension artérielle était avant l'expérience dans les limites physiologiques, ne présentèrent aucune élévation tensionnelle et restèrent indifférents aux injections de désoxycorticostérone. D'ailleurs, les deux animaux qui présentaient, déjà avant l'expérience, une hypertension sans qu'aucune intervention n'ait été pratiquée sur le rein, ne virent leur tension s'élever que faiblement.

On peut donc conclure que là où la fonction rénale avait été troublée par une ischémie rénale du type Goldblatt, ou par une néphrectomie unilatérale, l'administration d'acétate de désoxycorticostérone a provoqué des phénomènes hypertensifs nets ou encore l'aggravation d'une hypertension déjà existante. La cortine de synthèse n'exerce donc ses effets presseurs que sur un organisme dont la fonction rénale est perturbée.

Les travaux de KNOWLTON et de ses collaborateurs, STOERK, SEEGAL, E.-N. LOEB, en apportent encore une autre preuve.

Ces auteurs voulurent comparer l'action hypertensive et toxique de l'acétate de désoxycorticostérone avec celle de l'extrait cortical total. Cette expérience étant d'une grande importance dans l'élucidation de notre problème, nous allons la relater avec quelques détails.

Les animaux d'expérience furent des rats, qui furent divisés en six groupes de huit rats chacun. Tous les groupes, conformément aux expériences de SÉLYE, reçurent 0,2 % de chlorure de sodium dans leur eau de boisson, mais il ne fut pas fait de néphrectomie unilatérale.

Le premier groupe fut le groupe témoin et ne reçut rien d'autre que le sel apporté par l'eau de boisson.

Le deuxième fut traité par 2 mgr. 5 d'acétate de désoxycorticostérone par jour, en injections sous-cutanées.

Le troisième groupe reçut l'extrait total cortico-surrénal à la dose de 0 cc. 3.

Les trois derniers groupes reçurent tous un sérum néphrotoxique anti-rein pour le rat. (Ce sérum est préparé en injectant au lapin un lysat de rein de rat, le lapin réagit alors en produisant des anti-corps rénaux spécifiques de l'organe de l'animal d'où provient le lysat. Ces anti-corps isolés et purifiés produisent régulièrement des lésions au niveau de l'organe qui a fournit le lysat.)

Le quatrième groupe reçut seulement le sérum néphrotoxique anti-rein.

Le cinquième groupe reçut le sérum néphrotoxique plus 2 mgr. 5 d'acétate de désoxycorticostérone.

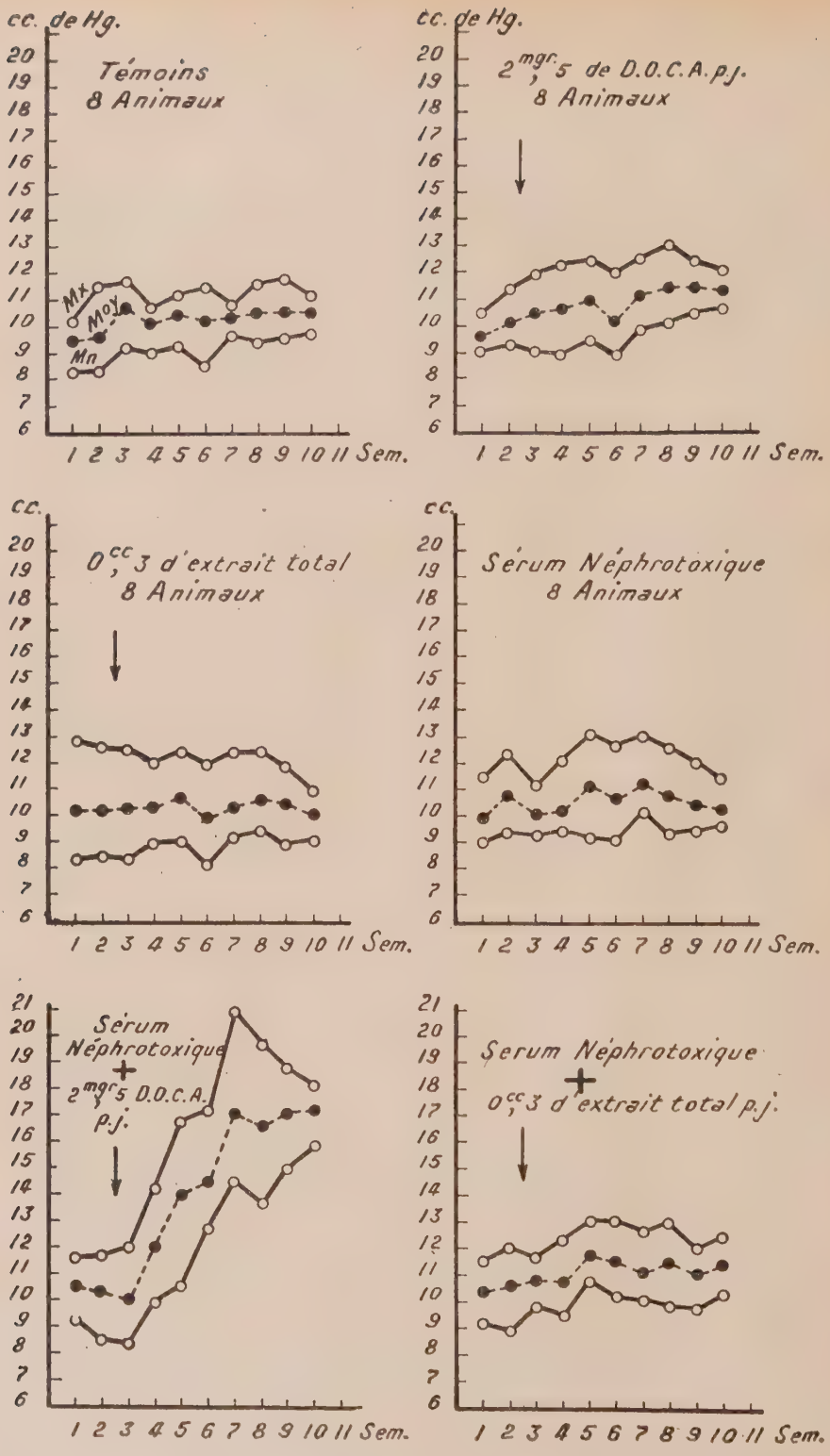


FIG. 7. — Expérience de KNOWLTON, mettant en évidence l'effet presseur de la désoxycorticostérone combinée au sérum néphrotoxique.

Le sixième groupe, le sérum néphrotoxique plus 0 cc. 3 d'extrait total cortico-surrénal.

Les résultats furent significatifs, seul, en effet, le groupe 5 recevant le sérum néphrotoxique et l'acétate de désoxycorticostérone, présenta une hypertension artérielle nette et importante, contrastant en cela avec une absence de modifications tensionnelles chez les rats des autres groupes.

Une objection pourrait cependant être soulevée : c'est celle de la réalité de l'effet agressif du sérum néphrotoxique sur le rein des animaux d'expérience. Mais cette action toxique est amplement prouvée. Tout d'abord, la recherche de l'albuminurie pendant toute la durée de l'expérience en fournit déjà une confirmation; en effet, les trois premiers groupes, ne recevant pas de sérum néphrotoxique, présentent en moyenne une albuminurie de 0 gr. 4 par litre, ce qui est considéré comme normal pour cette souche de rat. Au contraire, les trois derniers groupes, c'est-à-dire ceux recevant le sérum néphrotoxique, ont une albuminurie importante, s'établissant en moyenne à 10 grammes par litre. De plus, les résultats des examens anatomo-pathologiques apportent la preuve formelle.

Les reins du groupe 1 ne présentèrent pas d'altérations. Ceux du groupe 2, qui n'ont reçu que la désoxycorticostérone, montrent déjà quelques lésions, confirmant les expériences de SÉLYE sur l'effet toxique de cette hormone sur le rein. Ces lésions portent en premier chef sur les tubes contournés dont les cellules présentaient des aspects de dégénérescence identiques à celles décrites par SÉLYE et que nous avons déjà détaillées.

Le groupe 3, recevant l'extrait surrénal total, ne présenta aucune lésion rénale.

Les trois derniers groupes, recevant tous du sérum néphrotoxique, montrent des lésions rénales de type particulier, confirmant l'action agressive de ce sérum sur le rein. Ces lésions consistaient surtout en néphrosclérose telle que nous l'avons déjà décrite, mais il existait également une infiltration cellulaire diffuse par de grandes cellules mononucléées. Ces lésions rénales étaient maximum chez les rats du groupe 5, donc rece-

vant en plus du sérum néphrotoxique, des injections d'acétate de désoxycorticostérone. Il existait en plus des lésions de néphrosclérose habituelle, des foyers d'infiltration inflammatoire, au niveau desquels les altérations pathologiques étaient au maximum.

Cette expérience nous permet donc de conclure que l'acétate de désoxycorticostérone administré seul, ne peut produire d'hypertension artérielle, pas plus d'ailleurs que l'extrait cortical total. Si, par contre, cette hormone est injectée à un organisme dont le rein présente déjà des lésions ou est altéré par un produit toxique, on assiste dès lors à l'apparition d'une hypertension artérielle nette et souvent importante, accompagnée de lésions caractéristiques de néphrosclérose.

En conclusion de cette longue énumération d'expériences et de faits biologiques, trois notions importantes peuvent être dégagées :

1) L'acétate de désoxycorticostérone et la surrénale en général ont leur rôle à jouer dans le bon fonctionnement rénal. Au contraire, administrée à fortes doses, cette hormone se montre agressive pour le rein; elle a donc, comme le dit H. SÉLYE, une action néphrosclérosante.

2) Cette action néphrosclérosante n'apparaît cependant nettement que lorsque le fonctionnement rénal est troublé, soit par l'addition au régime de doses fortes de chlorure de sodium, soit par une néphrectomie expérimentale, soit encore par la création d'une ischémie rénale ou d'une néphrite expérimentale par le sérum néphrotoxique, c'est-à-dire par une agression rénale quelconque.

3) De ces deux conclusions, il ressort clairement que l'acétate de désoxycorticostérone administré à un organisme normal, n'exerce pas d'effets hypertensifs; ceci confirmant les données expérimentales déjà acquises. Au contraire, cette hormone possède un effet hypertensif net dès qu'elle est administrée à un organisme dont le rein est lésé. L'opposition entre ces deux actions de la cortine de synthèse suivant l'intégrité

rénale, ressort clairement des expériences de RODBARD et FREED, ainsi que de celle de KNOWLTON et de ses collaborateurs.

Il était logique de transposer ces données expérimentales sur le plan de la clinique et d'essayer d'expliquer les hypertensions apparues chez nos Addisoniens par une lésion rénale antérieure ou contemporaine à l'institution de la thérapeutique hormonale. Nous constatons, en effet, parmi les quatre observations que nous avons recueillies, que trois de nos malades présentaient des troubles de la fonction rénale.

Toutefois, avant d'analyser nos observations, il convient peut-être d'essayer de pénétrer le mécanisme par lequel la désoxycorticostérone a pu exercer ses effets néphrosclérosants.

Mode d'action de la désoxycorticostérone dans la production des lésions de néphrosclérose

Si la pathogénie des hypertensions artérielles sèches, à la suite de l'emploi prolongé de l'acétate de désoxycorticostérone, trouve maintenant son explication dans une atteinte rénale antérieure à l'institution du traitement, ou encore dans une sensibilisation du système vasculaire aux différents agents presseurs nerveux et humoraux, il reste à expliquer par quel mécanisme cette hormone provoque des lésions de néphrosclérose et comment ces lésions, elles-mêmes, agissent sur la tension artérielle.

Nous abordons là un problème qui concerne également le mécanisme de l'hypertension artérielle par ischémie rénale que nous ne pouvons espérer résoudre. Tout au plus pouvons-nous énumérer quelques hypothèses.

La première consiste à incriminer la rétention du sodium que provoque l'acétate de désoxycorticostérone et l'action toxique de cet ion sur le rein, qui, nous l'avons vu, a été plusieurs fois démontrée. Rappelons, en effet, que SÉLYE ne put obtenir de lésions rénales, même avec la dose considérable pour des rats de 20 milligrammes par jour de cortine synthétique, que lorsqu'il associa le chlorure de sodium à l'eau de boisson. L'addition de cet élément, à la concentration de 1 %, permit de ramener la dose de désoxycorticostérone à des chiffres beaucoup moins importants, tout en obtenant les mêmes lésions de néphrosclérose. H. SÉLYE pense donc que « les hormones actives sur les sels agissent sur les organes par la rétention de sodium qu'elles provoquent ».

Mais la seule toxicité du sodium sur les reins ne peut tout expliquer, car dans l'expérience de A.-I. KNOWLTON et de ses collaborateurs, la dose de chlorure de sodium était cinq fois moins importante que celle utilisée par SÉLYE et, cependant, les animaux présentèrent des lésions identiques de néphrosclérose. Il n'en reste pas moins vrai que le sodium joue un rôle certain dans la genèse des lésions rénales et sans doute dans l'entretien de l'hypertension. Nous avons déjà signalé les travaux de GROLLMAN à ce sujet, ainsi que ceux des autres auteurs américains. Mentionnons encore une récente communication de J. DECOURT, qui signale une hypernatrémie au cours d'un syndrome associait une hypertension artérielle à des troubles d'hypersécrétion cortico-surrénale. Nous pensons donc que l'augmentation de l'ion sodium n'est qu'un des témoins de l'hyperactivité endocrinienne et particulièrement cortico-surrénale; peut-être ne fait-elle que traduire la souffrance rénale au surdosage en désoxycorticostérone. En somme, le chlorure de sodium, comme le sérum néphrotoxique, et la néphrectomie unilatérale, ne fait que préparer le terrain à l'action néphrosclérosante de la cortine de synthèse. Ces agressions diverses, en effet, ne sont pas suffisantes à elles seules pour provoquer l'apparition de l'hypertension.

Une autre hypothèse consiste à envisager l'action de l'acétate de désoxycorticostérone sur le tonus artériolaire en général et particulièrement sur le tonus des artérioles et des capillaires rénaux. Les nombreuses études faites sur la circulation et le débit rénal ont en effet montré que les vaisseaux de cet organe sont le siège de modifications de calibre provoquées par des stimuli très divers.

I.-H. PAGE, étudiant le problème de la pathogénie de l'hypertension artérielle d'origine rénale, pense que le débit sanguin à travers cet organe est diminué très tôt chez les hypertendus, mais que nos méthodes d'exploration ne sont pas encore assez fines pour pouvoir explorer cette déficience. Il y aurait d'abord vaso-constriction de l'artériole glomérulaire afférante, participant à l'hypertonicité de tout le système vasculaire. Secondairement, l'artériole glomérulaire efférente subi-

rait également une vaso-constriction, conséquence d'un processus de défense destiné à éviter au glomérule les à-coups tensionnels. Le résultat de cette diminution du calibre des capillaires rénaux, serait un abaissement du débit sanguin à travers le rein et, par conséquent, du débit urinaire. En d'autres termes, on se trouverait en présence d'une ischémie rénale génératrice d'hypertension artérielle.

Tout récemment, des auteurs anglais, H. TRUETA et ses collaborateurs, étudiant sur le rein les répercussions du schock traumatique, ont apporté une confirmation à ces hypothèses, en montrant qu'il existe deux circulations rénales. La première empruntant la voie normale par le cortex de l'organe, irrigue les glomérules et les tubes contournés. La deuxième passe par les vaisseaux de la médullaire dont le calibre est plus important, elle est pathologique et réalise un véritable court-circuit aux dépens du cortex rénal qui se trouve désormais fonctionnellement exclu et privé de l'apport sanguin normal, donc ischémié. Cette circulation pathologique s'établit lorsqu'il y a vaso-constriction des vaisseaux du cortex, cette vaso-constriction serait un phénomène fréquent que l'on observerait au cours du choc traumatique, dont elle serait une des causes, au cours des brûlures, à la suite de stimuli émotionnels violents, d'injections d'hormones.

On peut donc penser, d'après ce que nous savons maintenant du rôle de la désoxycorticostérone sur le tonus artériolaire et artériel, que cette hormone peut être à l'origine d'un processus de vaso-constriction au niveau des capillaires rénaux, dont la conséquence immédiate est la production d'une ischémie rénale et l'effet lointain la réalisation d'une sclérose vasculaire progressive, substratum de la néphrosclérose et de l'hypertension artérielle.

A la fin de ce chapitre, mentionnons que l'acétate de désoxycorticostérone n'est pas la seule des hormones du groupe stéroïde à pouvoir provoquer une élévation tensionnelle. C'est ainsi que de nombreux auteurs (ALLELROT, HANDOVSKY, MRAZEK, HAM) ont également montré que la vitamine D^2, dont la formule chimique fait partie du groupe des stéroïdes, pouvait

non seulement provoquer une élévation tensionnelle plus ou moins importante, mais encore provoquer des lésions artérielles avec artério-sclérose, ainsi que des lésions rénales. La lutéine possède également des propriétés pressives, bien que moins évidentes.

Enfin, d'autres hormones n'appartenant pas au groupe des stéroïdes peuvent également produire des lésions de néphrosclérose. Nous verrons, en effet, plus loin, que H. SÉLYE a pu reproduire ces mêmes lésions anatomo-pathologiques avec l'extrait de lobe antérieur d'hypophyse. Mais cette hormone n'agit probablement que par l'intermédiaire du cortex surrénal, puisque les lésions de néphrosclérose ne purent être reproduites chez les animaux surrénalectomisés.

Analyse des observations

Grâce à ces nombreuses expériences et aux conclusions que l'on peut en tirer, il nous est possible maintenant de fournir une théorie pathogénique sur les hypertensions sèches apparues chez nos Addisoniens. Nous avons vu, en effet, que les phénomènes de néphrosclérose et l'hypertension artérielle qui en est la conséquence, n'apparaissent que lorsque la désoxycorticostérone est injectée à un organisme dont le rein est fonctionnellement troublé ou encore dont le parenchyme est lésé.

Or parmi les quatre observations que nous rapportons, trois malades présentaient, en effet, des troubles de la fonction rénale.

Observation IV : M. Ma...

— L'urée sanguine est à 0,35.

— La constante d'Ambard est à 0,118.

— La phénol-sulfone-phtaléine n'est éliminée qu'au taux de 28 % au bout de soixante-dix minutes.

— Les épreuves de dilution et de concentration montrent un certain degré de rigidité rénale.

— Le culot de centrifugation urinaire ne montre pas d'éléments anormaux et particulièrement pas de cylindres granuleux.

Observation I : M. Le Boul...

— Les épreuves rénales ont toutes été retrouvées normales.

— Mais dans ses antécédents, on retrouve la notion d'une

néphrite œdémateuse aiguë, secondaire à une infection ourlienne, dont les œdèmes ont été tellement importants qu'ils ont provoqué des vergetures au niveau des membres inférieurs.

Observation II : Mme Duv...

— L'urée sanguine est à 0,70.

— La phénol-sulfone-phtaléine n'est éliminée qu'à 35 % en soixante-dix minutes.

— Dans le culot de centrifugation urinaire, on trouve des leucocytes, des cylindres hyalins, mais pas de cylindres granuleux.

Observation III : M. Slé...

— Toutes les épreuves rénales sont normales.

— Le bilan rénal exécuté dans le service du Professeur PASTEUR-VALLERY-RADOT, à qui nous tenons ici à exprimer nos remerciements, n'a montré aucune anomalie rénale.

S'agit-il là d'une exception et faut-il dans ce cas invoquer une autre pathogénie ? Nous en discuterons plus loin.

On voit donc que ces troubles rénaux sont très divers. Le résultat des épreuves rénales permet assez difficilement de les grouper dans un cadre unique. Dans les observations II et IV, la nature des lésions rénales est sans doute identique à celles des insuffisances rénales que l'on rencontre au cours de l'évolution de la maladie hypertensive, quand celle-ci vient à se décompenser. Dans l'observation I, par contre, le bilan rénal a montré une fonction d'excrétion normale. Cependant, la néphrite aiguë retrouvée dans les antécédents de ce malade, permet de penser que son rein était fragilisé, en quelque sorte sensibilisé à l'action néphrosclérosante de l'acétate de désoxycorticostérone.

Dans l'observation III, ni l'interrogatoire, ni un bilan rénal complet n'ont pu révéler d'altérations pathologiques. Cette observation constitue donc une exception et doit faire envisager l'existence d'un autre mécanisme, sans doute extra-rénal, dans la pathogénie de cette hypertension artérielle sèche. Il nous faut donc ici revenir en arrière et reprendre ce que

nous avions déjà dit sur le rôle de la surrénale dans l'entretien du tonus vasculaire. Nous avons en effet vu que la désoxycorticostérone n'était pas suffisante à elle seule, dans les conditions normales, pour provoquer une élévation de la tension artérielle. Elle ne fait que sensibiliser le système vasculaire aux effets hypertensifs des agents presseurs en général et des stimuli nerveux. Cet effet d'exaltation des propriétés pressives de l'adrénaline en particulier, est très nette dans les expériences de Raab et les travaux inspirés par lui.

On peut donc penser que, chez ce malade, émotif, anxieux, à tendance sympathicotonique, la désoxycorticostérone a provoqué une sensibilisation vasculaire aux différents stimuli nerveux et émotionnels. Chez lui, les nombreuses excitations nerveuses d'origine sympathique provoquent une réponse vasoconstrictive exagérée et durable, dont la traduction est une hypertension artérielle qui possède comme caractéristique d'être peu importante et instable.

Il nous faut signaler ici, qu'ayant eu l'occasion de suivre nos malades depuis maintenant près d'un an, nous avons observé des variations dans le degré de leur hypertension artérielle. C'est ainsi que, pour l'observation III (M. Slé...) dont nous venons de parler, nous avons vu la tension artérielle de ce malade revenir progressivement à la normale au moment de l'épuisement de sa greffe. Dans ce cas, ce fait ne saurait nous étonner; il nous confirme dans l'opinion que l'acétate de désoxycorticostérone est bien la cause de cette hypertension et que celle-ci disparaît lorsque la sensibilisation que provoque cette hormone disparaît également.

Il convient de noter encore que le malade de l'observation I (M. Le Bou...) a également vu progressivement le chiffre de sa tension artérielle revenir à un taux voisin de la normale au fur et à mesure que les effets thérapeutiques de la greffe s'épuisaient. Si donc chez lui il y a lésion rénale, et l'existence de celle-ci est très probable, puisqu'un récent examen de fond d'œil a montré des signes d'artérite, cette lésion rénale n'est pas définitive ou tout au moins elle n'est pas suffisante à elle seule pour entretenir l'hypertension. La

rénine, agent presseur, a besoin, comme nous le verrons ultérieurement, de la sécrétion surrénale pour provoquer une hypertension artérielle. Ces remarques rejoignent parfaitement celles d'un auteur américain, G.-A. PERERA, sur le cas d'un hypertendu, dont la maladie d'Addison ramena la tension à la normale, tandis que le traitement par la désoxycorticostérone faisait reparaître l'hypertension. Ces observations ne font donc que confirmer le rôle souvent indispensable de la surrénale dans la genèse de certaines hypertensions artérielles.

Déductions pratiques et thérapeutiques

L'apparition de ces hypertensions artérielles au cours du traitement de la maladie d'Addison par la cortine de synthèse, ainsi que les conclusions qu'on peut tirer de ce phénomène, soulèvent un problème non seulement théorique mais également pratique. La question se pose, en effet, de savoir si on peut prévenir ces accidents graves et si, une fois installés, il est possible d'y apporter un remède. Question très importante quand on pense que tous les bénéfices que les Addisoniens peuvent tirer du traitement hormonal sont annihilés par cette complication, qui, dans les cas où nous l'avons observée, réduisait considérablement l'activité du malade et qui, dans trois cas, semble évoluer progressivement vers l'insuffisance cardiaque et rénale.

DU POINT DE VUE PREVENTIF

Il n'est certes pas question de priver les Addisoniens des bénéfices de la thérapeutique par la cortine de synthèse, puisqu'il s'agit pour eux d'une nécessité vitale, mais il convient sans doute d'observer quelques règles de prudence dans l'application des différentes modalités de ce traitement.

Nous avons remarqué, en effet, que ces hypertensions sèches sont apparues chez nos malades lors de la substitution des injections intra-musculaires de cortine de synthèse huileuse par les implantations sous-cutanées d'hormone cristallisée.

Ceci est particulièrement net dans les observations I, III, IV; moins évident dans l'observation II, dans laquelle cependant, l'élévation anormale de la tension artérielle, par la tech-

nique des injections quotidiennes, aurait dû inciter à la prudence si on avait su le coup de fouet que donne la greffe de « pellets » d'acétate de désoxycorticostérone à ces phénomènes hypertensifs. De toute façon, dans cette observation, la greffe a eu pour effet d'aggraver l'hypertension artérielle déjà réalisée par la cortine de synthèse, qui, de 16 à 17 de maxima, atteignit dès lors 19 à 20.

On peut donc penser devant ces effets, que si la méthode des implantations augmente l'action thérapeutique de l'acétate de désoxycorticostérone, elle en accroît également les effets toxiques. Elle ne paraît donc pas parfaitement inoffensive et doit, dans certains cas, être utilisée avec précautions. Aussi, avant de décider de son emploi, convient-il d'abord de faire un examen cardio-vasculaire et d'étudier les antécédents, de façon à éliminer une tare vasculaire ou cardiaque susceptible d'être à la base d'une hypertension artérielle dont l'hormone de synthèse est l'agent déclenchant. En effet, nous connaissons maintenant le rôle de sensibilisation qu'exerce la cortine de synthèse sur le tonus du système cardio-vasculaire, ainsi que son tropisme pour la paroi des vaisseaux et du cœur. Une sclérose vasculaire, une myocardite, verront ainsi leur évolution nettement aggravée (observation de G.-W. THORN).

Mais il est surtout indispensable d'explorer la fonction rénale en vue de déceler une perturbation fonctionnelle ou lésionnel de cet organe qui doit faire discuter l'utilisation des implantations sous-cutanées en tant que mode d'introduction du produit. Si la fonction rénale est atteinte, deux attitudes peuvent être adoptées : ou continuer à administrer l'hormone sous forme d'injections sous-cutanées, condamnant ainsi le malade à la servitude de l'injection quotidienne; ou, plutôt, ne faire qu'une greffe minime de cinq à six pellets seulement, quitte à la renouveler plus souvent. Ce point de vue est d'ailleurs en plein accord avec les récents travaux américains. L'implantation de doses élevées, calculées selon les règles classiques, semble devoir être rejetée, et ceci même chez l'Addisonien indemne de toute perturbation rénale. Un moyen terme vient d'être fourni par l'injection sous-cutanée de cristaux de

cortine de synthèse, de résorption beaucoup plus rapide que celle des implants sous-cutanés. Cette méthode nous semble à recommander chez les malades en puissance d'accidents hypertensifs. Entre les mains de certains auteurs (ALBEAUX-FERNET), elle a en effet donné entière satisfaction, tant du point de vue équilibration de la maladie d'Addison, que du point de vue de la prévention des accidents.

La troisième précaution consiste à prendre en considération la courbe tensionnelle prise pendant la période d'équilibration du malade, c'est-à-dire la période du traitement par les injections intra-musculaires quotidiennes. Lorsque pendant cette période la tension maxima atteint 15 cc. de mercure pour la maxima, et *à fortiori* les dépasse, il est sans doute préférable de ne pas utiliser comme voie d'introduction du produit la méthode des implantations sous-cutanées. Cette tension artérielle, déjà un peu élevée, indique en effet un système vasculaire hyper-réactif, sensibilisé, dont la désoxycorticostérone, sous forme d'inclusions de pellets, n'aura que trop tendance à exagérer les réponses, déjà disproportionnées, aux différents stimuli et agents presseurs. Il va sans dire, cependant, que pour avoir une appréciation exacte de la tension artérielle pendant cette période d'équilibration, il faut l'observer pendant un certain temps et rechercher l'existence d'œdèmes ou d'une augmentation de la masse de l'eau. Ainsi pourra-t-on donner leur vraie signification à certaines élévations tensionnelles en rapport avec une rétention aqueuse provoquée par des doses trop fortes de cortine de synthèse ou de sel.

Deux des observations apportent l'illustration de cette notion. Dans l'observation II (Mme Duv...), la tension artérielle s'est maintenue à des niveaux hypertensifs, entre 16 et 17 de maxima, pendant une longue période de traitement par injections. Les implantations sous-cutanées ne firent qu'exagérer ce phénomène et accélérèrent en même temps la défaillance cardio-rénale, d'ailleurs déjà amorcée pendant la période de traitement par injections de cortine en solution huileuse.

Le cas de l'observation III (M. Slé...) est encore plus caractéristique. Tant que ce malade reçut la désoxycorticostérone en

injections intra-musculaires, la tension se maintint autour de 15 de maxima, dépassant d'ailleurs parfois légèrement ce chiffre déjà un peu trop élevé pour un Addisonien. La greffe fit apparaître une hypertension qui, un mois après, était à 18 de moyenne. Ce malade, comme nous l'avons déjà signalé, n'avait aucun antécédent hypertensif, ni aucun trouble rénal.

En conclusion, il convient donc de se méfier de ces élévations tensionnelles mêmes légères, observées pendant la période d'équilibration.

DU POINT DE VUE THERAPEUTIQUE

Il semble difficile, de prime abord, de pouvoir apporter par la thérapeutique une amélioration à cette hypertension d'allure essentielle. Les circonstances au cours desquelles elle est apparue, permettent cependant d'envisager certaines corrections, sinon des mesures thérapeutiques.

C'est d'abord la question du sel, obligatoirement associé à la thérapeutique hormonale dans la maladie d'Addison. Peut-être cette association est-elle dans nos cas nuisible. Nous avons vu, en effet, d'après les expériences de SÉLYE, que la présence de chlorure de sodium était nécessaire pour que la désoxycorticostérone exerce ses effets toxiques. Sans sel, cette hormone, même administrée à des doses quatre fois plus fortes, ne produit pas de lésions. Comme nous l'avons vu, H. SÉLYE pense que les lésions viscérales et particulièrement rénales, sont probablement provoquées par la rétention de sodium qu'entraîne l'acétate de désoxycorticostérone.

Aussi, bien qu'il ne soit pas question de mettre les malades au régime déchlorurée, qui peut entraîner une brusque décompensation de la maladie d'Addison, il serait sans doute préférable chez les malades dont l'hypertension artérielle s'accompagne de signes de défaillance rénale, de diminuer la dose quotidienne de sel supplémentaire t, si possible même, de la supprimer totalement. Deux de nos malades (observations I et III), ont été soumis à ce régime pendant plus de trois mois;

ils n'ont présenté aucun symptôme pouvant faire craindre une décompensation de leur maladie. Dans l'observation III, l'hypertension a sensiblement diminuée. Signalons cependant qu'un médicament hypotenseur (Scillitrine) a été également associé à la supression du sel. Quant à l'observation I, les résultats obtenus sont à discuter, car ce malade fut soumis à une autre thérapeutique dont nous allons maintenant parler.

Il faut, en effet, signaler en plus de la suppression du sel, précaution d'ordre plutôt négatif, d'autres moyens thérapeutiques dont l'étude a été faite par H. SÉLYE. Cet auteur expérimenta l'action préventive sur la néphrosclérose des sels acidifiants et particulièrement du chlorure d'ammonium. Il observa que des rats traités par la désoxycorticostérone, ayant subi une néphrectomie unilatérale et recevant dans leur eau de boisson du chlorure de sodium dans la proportion de 1 %, ne présentaient aucune lésion rénale ou viscérale lorsqu'ils recevaient en même temps du chlorure d'ammonium, alors que les rats témoins, ne recevant pas ce sel, présentaient les lésions rénales et viscérales habituelles.

Cette expérience fut d'ailleurs répétée sur des rats recevant des extraits de lobe antérieur d'hypophyse et la même action préventive du chlorure d'ammonium fut observée. Pour SÉLYE, ce corps, ainsi que les autres sels acidifiants, agit en se combinant au sodium dont il facilite ainsi l'excrétion rénale.

Nous avons appliqué cette notion thérapeutique à un de nos malades (observation I, Le B...) pendant près de trois mois. Grâce à cette thérapeutique, les phénomènes hypertensifs paroxystiques que présentait ce malade, au rythme de quatre en moyenne par mois, ont été très espacés. Pendant ces trois mois de thérapeutique, le malade n'en présenta que deux. Quant à l'action sur la tension artérielle, elle fut moins nette. Une légère atténuation de l'hypertension se produisit; celle-ci se fixa entre 16 et 17 de maxima, mais, comme on le voit, elle persista cependant.

Cette thérapeutique a d'ailleurs été essayée sur une large échelle, en Amérique, dans le traitement de l'hypertension artérielle, avec des résultats variables et dans l'ensemble dou-

teux. Nous nous sommes cependant crus autorisés à l'utiliser ici, nos cas se rapprochant beaucoup plus des conditions expérimentales dans lesquelles ont été faits les travaux de SÉLYE. Cependant, pour que le chlorure d'ammonium puisse être considéré comme produit efficace dans ces cas d'hypertensions, il faudrait pouvoir l'utiliser pendant des périodes encore plus prolongées et surtout sur une quantité importante de malades. Notre champ d'expérience est malheureusement trop limité.

Une autre mesure thérapeutique a été également essayée. Elle est encore tirée des travaux de SÉLYE et de ses collaborateurs. Il s'agit de la testostérone, dont nous avons déjà vu que l'association à la désoxycorticostérone comblait très utilement une des lacunes que laisse le traitement de la maladie d'Addison par cette hormone. Mais l'hormone mâle exerce également des effets anti-néphrosclérosants et, par conséquent, son utilisation est parfaitement logique.

La notion de ces propriétés anti-néphrosclérosantes est basée sur les travaux de l'école de SÉLYE sur les effets rénotropiques des hormones du type stéroïde. Les différents auteurs constatèrent, en effet que, si certaines d'entre elles étaient toxique pour le rein, la désoxycorticostérone avant tout, d'autres au contraire avaient des effets trophiques et stimulants pour la fonction rénale. De toutes les hormones, celle qui possède cette propriété au maximum est la méthyl-testostérone. C. DOSNE a même constaté que cette hormone augmentait la résistance du rein aux poisons et particulièrement au sublimé. Au cours de cette expérience, on constata que des doses beaucoup plus fortes de toxique étaient nécessaires pour obtenir, chez l'animal traité par la méthyl-testostérone, les lésions de néphrites aiguës.

Nous n'avons pas encore assez de recul pour pouvoir juger de l'effet thérapeutique de cette hormone sur nos cas d'hypertension et sur le trouble rénal. Mais nous nous proposons maintenant d'associer systématiquement l'hormone mâle à la cortine de synthèse, tant dans un but préventif que dans le but de remédier à la diminution de la sécrétion des androgènes qui accompagne constamment la maladie d'Addison.

La désoxycorticostérone dans l'hypertension artérielle dite essentielle

En fait, les phénomènes hypertensifs que nous avons observés chez nos malades au cours du traitement prolongé par l'acétate de désoxycorticostérone, font partie d'un ensemble pathologique qui déborde le cadre de la maladie d'Addison et appartient en quelque sorte au chapitre de la pathologie générale.

De nombreux travaux ont en effet montré que la cortine de synthèse n'est qu'un des maillons d'une chaîne de réactions glandulaires, dont le point de départ semble être l'hypophyse et l'aboutissant l'appareil rénal qui réagit par des lésions de néphrosclérose. En somme, le phénomène que nous avons observé n'est qu'une des modalités de la maladie d'adaptation décrite par H. SÉLYE.

C'est en effet cet auteur, avec de nombreux collaborateurs, qui, étudiant l'action néphrotoxique et hypertensive de l'acétate de désoxycorticostérone, découvrit que cette hormone produit non seulement des lésions rénales avec hypertension d'allure maligne, mais encore des lésions de péri-artérite noueuse siégeant au niveau des différents vaisseaux de l'organisme et particulièrement au niveau des vaisseaux surrénaux et mésentériques. De plus, fait intéressant, ces auteurs constatèrent également des lésions myocardiques, ainsi que des lésions articulaires avec nodules d'Aschoff, exactement semblables à l'aspect anatomo-pathologique que présentent les lésions rencontrées dans le rhumatisme articulaire aigu.

D'ailleurs, la clinique est venue confirmer ces données expérimentales. C'est ainsi que notre Maître, le Professeur DE GENNES et G. LAROCHE, ont vu, chez deux sujets traités par la désoxycorticostérone, survenir des accidents articulaires aigus fébriles très comparables à ceux du rhumatisme articulaire aigu et, depuis, des faits analogues ont été plusieurs fois observés.

H. SÉLYE, ayant donc constaté que les désordres causés par l'acétate de désoxycorticostérone, chez les rats, dépassaient considérablement le seul cadre de la surrénale, étudia, avec ses collaborateurs, le rôle de l'hypophyse. Nous allons détailler un peu une de ses expériences.

Il divisa ces rats, préparés suivant sa méthode habituelle, en deux catégories. Dans la première, les animaux furent tous surrénalectomisés; dans la deuxième, ils furent laissés intacts. Chacune de ces catégories fut divisée en trois groupes qui subirent le même traitement dans l'une et l'autre des deux catégories. Le premier groupe reçut de l'extrait de lobe antérieur d'hypophyse, le deuxième de l'extrait cortical total, le troisième de l'extrait de lobe antérieur associé à l'extrait cortico-surrénal.

Aucun des animaux appartenant à la première catégorie, c'est-à-dire celle des animaux surrénalectomisés, ne présenta de lésions de néphrosclérose ou de lésions viscérales autres. Au contraire, dans la deuxième catégorie, celle où les animaux étaient intacts, les altérations pathologiques apparurent clairement. Les lésions s'observèrent pour le groupe recevant du lobe antérieur d'hypophyse et pour celui recevant l'association lobe antérieur d'hypophyse plus extrait cortico-surrénal. Par contre, le groupe n'ayant reçu que l'extrait cortico-surrénal, était indemne de toute lésion.

On voit donc que l'extrait de lobe antérieur peut lui aussi exercer une action néphrosclérosante. En fait, cette hormone n'agit qu'indirectement par son principe corticotrope, son action toxique ne s'exerce donc que par l'intermédiaire de la surrénale. L'expérience de SÉLYE nous en apporte en effet la preuve puisque aucun des animaux surrénalectomisés ne

présenta de lésions rénales. C'est donc le principe corticotrope du lobe antérieur de l'hypophyse qui, en stimulant la cortico-surrénale, a déclenché l'élaboration de substances analogues à la désoxycorticostérone; elle seule est en effet responsable car aucun des animaux recevant l'extrait cortico-surrénal total ne présenta de troubles.

Cette expérience permet donc de s'évader du seul cadre des maladies de la glande surrénale. Elle montre bien, en effet, que les lésions de néphrosclérose et les manifestations pathologiques qui en découlent peuvent être causées par des réactions hormonales complexes, telles qu'on peut les observer en pathologie humaine. D'ailleurs, cette expérience de SÉLYE fait partie de ses travaux sur les maladies d'adaptation, dont une des manifestations les plus importantes est le déclenchement d'une hypertension maligne avec néphrosclérose. Le fait que ces manifestations pathologiques peuvent apparaître non seulement après des injections massives d'hormones, mais encore à la suite de stimuli divers, comme le froid, le surmenage, montre bien que la maladie d'adaptation appartient à la pathologie humaine. Nous reprendrons d'ailleurs plus loin l'aspect d'ensemble du syndrome en discutant de la pathogénie endocrinienne de l'hypertension essentielle.

Essai sur une pathogénie de l'hypertension artérielle essentielle

Connaissant l'action hypertensive que peut avoir la désoxycorticostérone sur un organisme dont le rein est tant soit peu lésé; connaissant également le fait que cette hormone, sous l'influence de stimuli variés, peut être produite en quantité suffisante pour amener l'apparition de lésions de néphrosclérose et d'une hypertension artérielle, il est peut-être possible d'envisager son rôle dans le déclenchement de certaines hypertensions essentielles observées en clinique.

Certes, il est audacieux de vouloir expliquer un phénomène aussi complexe et aussi débattu que celui de l'hypertension artérielle essentielle. Cependant, le fait indiscutable que la désoxycorticostérone est à la base des hypertensions observées chez nos malades, ainsi que les conclusions et résultats des nombreuses expériences faites avec cette hormone, nous permettront de dégager quelques notions, théoriques certes, mais qui méritent peut-être d'être retenues dans le débat pathogénique sur la maladie hypertensive.

Nous devons, toutefois auparavant, essayer de faire le point sur les conceptions pathogéniques actuelles concernant l'hypertension artérielle essentielle.

RAPPEL PATHOGENIQUE

Deux grandes théories sont actuellement invoquées dans la pathogénie de la maladie hypertensive. Nous allons brièvement les définir, pour essayer de les concilier ensuite en y introduisant le rôle de la désoxycorticostérone.

I. — La théorie rénale.

Le rôle du rein dans le mécanisme de l'hypertension artérielle est invoqué depuis les travaux de Bright sur la néphrite chronique. Ces notions furent ensuite confirmées par Widal, qui attira l'attention sur ce qu'il appela « le syndrome cardio-vasculaire de la néphrite chronique ».

Volhard et Fahr furent ensuite les défenseurs de l'origine rénale de l'hypertension. Volhard, en particulier, en explique l'apparition par un trouble de la vascularisation rénale provoqué par une ischémie résultant d'une hypertonicité artérielle généralisée.

Ultérieurement cependant, on s'aperçut que la conception rénale de l'hypertension artérielle n'expliquait pas tous les faits. Aussi distingue-t-on actuellement une hypertension rénale proprement dite, où la lésion rénale est primitive et indiscutablement à la base du syndrome hypertensif et une hypertension dite essentielle, au cours de laquelle la lésion rénale, quand elle existe, n'est que nettement secondaire à la maladie hypertensive.

La question s'est éclairée d'un jour nouveau lorsque Goldblatt, en 1937, réussit à provoquer une hypertension durable par ischémie rénale à la suite de la compression de l'artère rénale au moyen d'une pince appropriée. Ses expériences reçurent de nombreuses confirmations, nous ne ferons que citer les travaux de R. Israel, en France, de Govaerts, Hymans, en Belgique, de Houssay, Braun-Menendez, en Argentine.

L'hypertension ainsi obtenue serait provoquée par une substance libérée par le rein ischémié, appelée rénine.

Aux Etats-Unis et en Argentine, on a montré que ce corps était en réalité formé de deux parties distinctes : la première est la substance élaborée par le rein ischémié, elle est inactive et a reçu le nom d'hypertensinogène; la deuxième est contenue dans le sang et semble faire partie de certaines globulines, elle active l'hypertensinogène et a reçu le nom de renin-activator.

Ces travaux ont éclairci bien des points restés jusque-là obscurs. Ils n'expliquent cependant pas le mécanisme par lequel

se déclenche la vaso-constriction artériolaire, origine de l'ischémie rénale. En effet, une vaso-constriction répétée mais passagère, par injection d'adrénaline par exemple, est insuffisante pour provoquer une hypertension permanente et durable comme l'ont montré I.-M. ROGOFF et E.-M. MARCUS. Notre Maître, le Professeur DE GENNES, a également confirmé ce fait lorsqu'il apporta l'observation d'une hypertension paroxystique dont la tension artérielle était à 26-12 lors des paroxysmes pendant lesquels on observait une nette perturbation de la fonction rénale, par contre, en dehors des paroxysmes, la tension redevenait normale et même plutôt basse, à 11-8, tandis que les épreuves rénales ne montraient plus aucune perturbation fonctionnelle au niveau de cet organe.

Ceci montre bien qu'un trouble passager de l'irrigation rénale n'est pas suffisant pour déclencher l'hypertension dite essentielle, il faut qu'elle soit entretenue par un autre mécanisme.

THÉORIES ENDOCRINO-SYMPATHIQUES.

Les capsules surrénales jouent un rôle indiscutable dans le maintien de la pression artérielle. Il est inutile d'insister sur les effets vaso-presseurs de l'adrénaline, élaborée par la médullo-surrénale. Mais la cortico-surrénale elle-même possède un rôle indéniable et les preuves en abondent.

C'est d'abord la surrénalectomie qui, chez l'animal, est suivie rapidement d'un effondrement tensionnel. Au contraire, l'administration d'hormones cortico-surrénales ou de désoxycorticostérone ramènent rapidement la tension à la normale. Sur le plan clinique la maladie d'Addison, qui réalise en quelque sorte une surrénalectomie, s'accompagne d'une chute tensionnelle qui peut aller jusqu'au collapsus lors des crises aiguës de défaillance. Là encore, la thérapeutique hormonale substitutive ramène la tension au chiffre normal ou voisin de la normale.

Les tumeurs de la cortico-surrénale s'accompagnent souvent d'hypertension et si celle-ci n'est pas constante dans leur tableau, c'est que nous sommes peut être en présence d'un

processus identique à celui que nous avons invoqué dans la pathogénie des hypertensions sèches que nous avons observées.

L'hypertension artérielle est un élément constant de la maladie de Cushing. On peut objecter qu'il s'agit là d'une maladie hypophysaire, mais on sait depuis longtemps qu'un certain nombre des symptômes de son tableau relèvent d'une atteinte de la surrénale. D'ailleurs récemment, des auteurs Américains LOWENSTEIN et ses collaborateurs, ayant mis au point un procédé de dosage des corps d'origine cortico-surrénale, constatèrent que l'excrétion de ces substances était considérablement augmentée au cours du syndrome de Cushing. Alors que l'excrétion normale est de 5 à 8 milligrammes par vingt-quatre heures dans les urines, ces auteurs trouvèrent un chiffre de 21 mgrs dans un cas de maladie de Cushing.

Nous citerons encore la récente observation de J. DECOURT, GUILLAUMIN et BOULTIER, que nous avons déjà mentionnée. Ces auteurs au cours d'ûn syndrome d'hyperépinéphrie constatèrent l'existence d'une hypertension artérielle avec hypernatrémie, telle qu'en peut provoquer la désoxycorticostérone.

De plus, si l'hypertrophie du cortex surrénal n'est pas constante au cours de l'hypertension artérielle, est est cependant bien plus fréquente que chez le sujet normal. Rappelons également l'observation de notre maître le Professeur de GENNES, qui a eut l'occasion d'observer un malade atteint de néphrite chronique dont la tension artérielle était à 16 de maxima avec des poussées paroxystiques évoquant l'aspect clinique de la tumeur médullo-surrénale. L'intervention au lieu de découvrir cette tumeur supposée, permit de constater une hyperplasie du cortex surrénal. Mentionnons encore l'intéressante observation de G.-A. PERERA sur un hypertendu chez qui l'apparition d'une maladie d'Addison ramena la tension artérielle à la normale et qui, sous l'influence de la cortine de synthèse vit sa tension remonter à son niveau hypertensif antérieur.

Il n'est pas jusqu'à l'hypertension artificielle créée par ischémie rénale qui ne soit influencée par la surrénale. COLLINS et WOOD ont montré que l'hypertension ainsi réalisée diminuait progressivement après surrénalectomie et que si

l'ischémie rénale provoquait encore une hypertension chez l'animal surrénalectomisé, celle-ci était mal maintenue et instable. PAGE obtint des résultats similaires. DIAZ et LÉVY, observèrent aussi une baisse de la tension après surrénalectomie chez le rat traité par la méthode de Goldblatt.

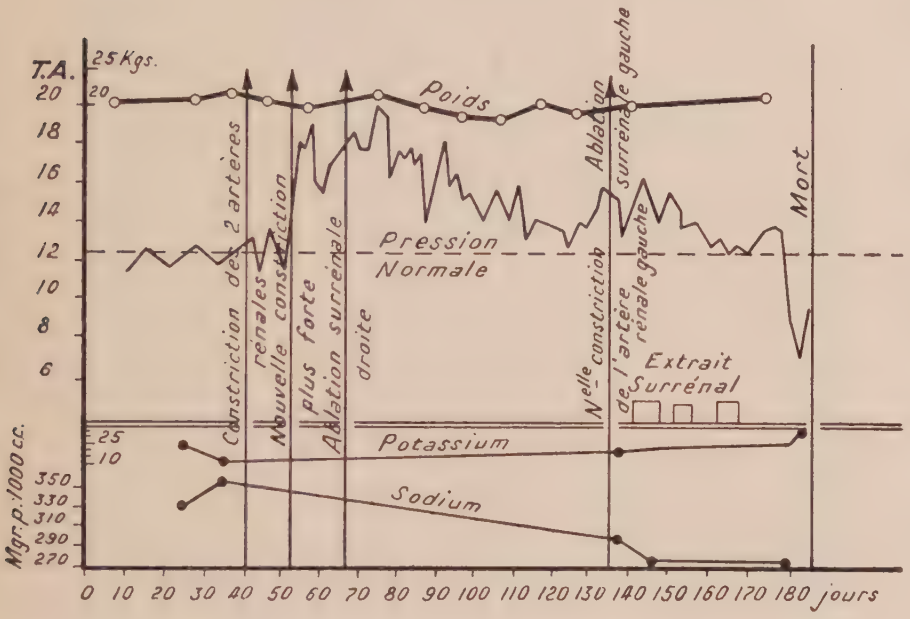


FIG. 8. — Effets de la surrénalectomie simple puis double, sur l'hypertension rénale expérimentale (*d'après* I.-H. PAGE).

Si le rôle de la surrénale dans la régulation de la pression artérielle paraît certain, cette glande n'est cependant pas toujours la seule responsable dans le déclenchement et l'entretien d'une hypertension. Elle est en effet placée sous la commande de l'hypophyse et n'est souvent qu'un récepteur. L'hypophyse en effet joue également un rôle dans le maintien du tonus artériel et ce rôle semble s'effectuer de deux façons. D'abord par l'intermédiaire de la vaso-pressine du lobe postérieur. Ensuite et surtout par l'hormone corticotrope sécrétée par le lobe antérieur, le rôle de l'hypophyse n'étant dans ce

cas qu'indirect, s'exerçant par l'intermédiaire de la surrénale au moyen de la cortico-stimuline.

L'existence de la cortico-stimuline a été plusieurs fois démontrée. Nous ne ferons que citer les travaux de JORRES, de SÉLIGSOHN, qui réussirent à la doser dans le sang. Rappelons également que dans la maladie de Cushing, adénome basophile des cellules du lobe antérieur de l'hypophyse, le taux des cortico-stimulines est augmenté, ce qui explique un certain nombre des symptômes observés dans ce syndrome. L'hypertrichose, l'hypertension, les œdèmes parfois observés, trouvent leur explication dans un hyperfonctionnement du cortex surrénal causé par la surproduction d'hormone corticotrope.

L'hypertension bénigne observée lors de la ménopause, alors que la sécrétion ovarienne ne freine plus l'hypophyse, reconnaît sans doute la même explication.

Rappelons enfin l'expérience de H. SELYE qui arrive à déclencher chez des rats des lésions de néphrosclérose et une hypertension au moyen d'injections de lobe antérieur d'hypophyse agissant par l'intermédiaire du cortex surrénal.

Quant à l'action du système sympathique sur le tonus vasculaire, elle n'est plus à démontrer. Chacun sait, en effet, que l'excitation du bout périphérique d'un nerf sympathique provoque une vaso-constriction. L'utilisation de certains corps bloquant la conduction sympathique (chlorure de tétraéthylammonium, dibénamine) comme test de la participation sympathique d'une hypertension montre bien le rôle que peut jouer ce système. Ces substances en effet provoquent une baisse immédiate et importante de la tension artérielle, d'ailleurs transitoire.

Nous pouvons donc conclure que, cliniquement et expérimentalement, le système endocrino-sympathique possède un rôle indiscutable dans le mécanisme régulateur de la pression artérielle. La surrénale est sans doute le moteur principal, l'hypophyse et le système sympathique n'étant que les leviers de commande qui en règlent le fonctionnement.

Hypothèses pathogéniques

Ces différentes données et notions se groupent suffisamment pour nous permettre d'envisager quelques hypothèses sur la genèse et le maintient de certaines hypertensions artérielles dites essentielles. Nous allons retrouver ici les deux hypothèses que nous avions déjà formulées :

1°) Dans le premier cas, il existe une tare rénale plus ou moins importante, traduite par une perturbation variable des épreuves fonctionnelles rénales; cette lésion n'étant pas assez importante pour être responsable du déclenchement de l'hypertension, mais elle est suffisante pour permettre à la désoxycorticostérone d'exercer ses effets néphrosclérosants. Il s'agit donc plutôt d'une fragilité rénale que d'une lésion, en quelque sorte un état de sensibilisation du rein vis-à-vis des hormones cortico-surrénales et particulièrement de l'acétate de désoxycorticostérone.

Cette éventualité, qui serait la plus rare en clinique, correspond aux cas de trois de nos malades qui présentaient des lésions rénales, elle correspond également aux conditions expérimentales réalisées par H. Selye et Knowlton qui pour obtenir une hypertension avec la cortine de synthèse perturbent par divers moyens la fonction rénale de leurs animaux.

Dans ces conditions les hommes cortico-surrénales et en premier chef l'acétate de désoxycorticostérone, dont nous connaissons maintenant les effets néphrosclérosants sur un tissu rénal tant soit peu lésé, vont aggraver l'altération initiale et réaliser alors un tableau anatomo-clinique de néphrosclérose. Dès lors l'hypertension essentielle perd son caractère pur, va se décompenser et rentrer dans le cadre de l'hypertension rénal.

Il semble donc que l'antagonisme entre les deux théories pathogéniques de l'hypertension essentielle théorie rénale et endocrino-sympathique, puisse être résolu. Le système endocrino-sympathique est un facteur nécessaire mais insuffisant pour déclencher une hypertension artérielle, il a besoin d'une participation rénale pour entretenir cette hypertension qui en définitive est rénale.

2°) La deuxième hypothèse répond aux cas, certes les plus fréquents, où aucune lésion rénale ne peut être décelée; soit que nos épreuves actuelles soient insuffisamment sensibles, soit que, plus vraisemblablement, la lésion rénale soit vraiment inexistante. Ces cas seraient comparables à celui de notre malade qui ne présentait aucune lésion rénale décelable par nos épreuves fonctionnelles habituelles : ils correspondent à ceux que l'on rencontre dans les hypertensions artérielles solitaires ou essentielles, au cours desquelles aucune lésion viscérale et particulièrement rénale ne peut être mise en évidence.

Chez ces sujets, il est d'abord nécessaire d'envisager une sécrétion accrue de corps d'origine cortico-surrénale. Cette surproduction serait, soit sous la dépendance de l'hypophyse par sécrétion anormalement importante d'hormone corticotrope, chez des individus dont l'hypophyse possède une activité sécrétoire exagérée, soit encore sous la dépendance de stimuli d'origine sympathique, chez les surmenés, les émotifs, les neurotoniques. Il s'agirait là d'une des formes de la maladie d'adaptation de H. SÉLYE.

Mais quelle va être la conséquence de l'accumulation des corps d'origine cortico-surrénale dans l'organisme. Nous avons déjà vu, qu'en eux-mêmes, ils étaient insuffisants pour produire une élévation tensionnelle. Mais, par contre, ces corps réalisent une sensibilisation, une véritable allergie du système neuro-vasculaire aux différents stimuli nerveux d'origine sympathique, particulièrement à l'adrénaline et les corps voisins, dont les effets hypertensifs sont considérablement augmentés.

Ainsi va donc se trouver réalisée une hypertonie vasculaire dont les conséquences pathologiques seront nombreuses. A elle

seule, cette hypertonie vasculaire est suffisante pour expliquer en grande partie la génèse de l'hypertension artérielle essentielle à son stade solitaire. Cependant si on admet l'hypothèse des tenants de l'ischémie rénale dans le mécanisme physio-pathologique de la maladie hypertensive, on peut fort bien penser que dans un deuxième stade, ou peut-être d'emblée suivant les prédispositions individuelles ou l'état antérieur du rein, cet état d'hypertonie vasculaire va aboutir à une ischémie rénale par un des mécanismes que nous avons décrit et dont le plus logique est l'existence d'une vaso-constriction des artérioles du cortex rénal, avec pour conséquence, l'établissement d'une circulation de secours passant par la médullaire et court-circuitant le cortex, réalisant ainsi l'ischémie de cette portion du rein. La conséquence de cette ischémie corticale rénale sera l'élaboration de substances toxiques hypertensives, dont la rénine est le type.

Jusqu'ici, en effet, on n'avait fait intervenir la rénine que dans les hypertensions d'origine nettement rénale, il semble cependant que, pour certains, elle puisse être à la base du mécanisme intime de nombreuses hypertensions. Récemment, A.-C. Taquini et J.-C. Fasciolo, ayant étudié vingt-trois sujets souffrant d'hypertension essentielle avec ou non des troubles rénaux, retrouvèrent constamment la rénine dans le sang artériel et veineux de leurs malades.

Faut-il en conclure que le mécanisme intime de ces hypertensions et des hypertensions artérielles en général, est la production de rénine par un rein ischémié et bientôt altéré ? Il nous semble, en fait, que dans ces cas, la rénine soit bien plus un facteur occasionnel et secondaire que primitif. Cette substance apparaîtrait par éclipses, soit au moment du déclenchement de l'hypertension, soit au cours de l'évolution de celle-ci, à l'occasion de certaines causes. Elle serait alors peut-être responsable des poussées tensionnelles et des aggravations de la maladie que l'on peut observer. Il ne semble pas, cependant, qu'elle soit suffisante pour entretenir une hypertension artérielle. A ne prendre que le cas de nos malades, nous avons vu, en effet, que chez deux d'entre eux, la suppression de la désoxycorticostérone, provoquée par l'épuisement de la greffe,

avait été suivie peu à peu d'un retour du chiffre tensionnel au voisinage de la normale.

Si toutes ces théories sont du domaine de l'hypothèse pure, certaines expériences et études entreprises chez l'hypertendu viennent leur apporter quelque fondement. Nous allons voir maintenant qu'un certain nombre de données cliniques et expérimentales tendent à prouver qu'il existe bien chez les sujets atteints d'hypertension artérielle essentielle, une sensibilité à l'adrénaline et aux différents stimuli nerveux et presseurs, sensibilité qui viendrait témoigner en faveur d'une imprégnation du système vasculaire par les hormones cortico-surrénales.

QUELQUES CONFIRMATIONS CLINIQUES ET EXPERIMENTALES

Les premiers faits concernant l'accumulation des substances cortico-surrénales et médullo-surrénales sont apportées par les travaux de W. Raab. Cet auteur, se basant sur des travaux antérieurs sur l'action sclérosante des substances d'origine surrénale, entreprit de doser dans le sang, les artères, le cœur, le taux de ces corps. Il constata que les tissus infantiles en contenaient un taux très bas et que leur proportion s'établissait en faveur de l'adrénaline libre. Au contraire, plus l'âge des tissus s'élevait, plus le taux de ces substances augmentaient et plus la proportion des corps différents de l'adrénaline libre (mais encore voisins) s'accroissait. Cet auteur, ayant également dosé le taux de ces corps chez les sujets atteints de tumeur cortico-surrénales, put mettre encore en évidence l'élévation du chiffre de ces substances. Cette élévation fut retrouvée dans la paroi des artères et des aortes scléreuses.

Ces notions viennent donc confirmer dans une certaine mesure la réalité d'une accumulation des substances d'origine surrénale chez les sujets hypertendus ou en puissance d'hypertension. Ces substances feraient donc le lit de l'hypertension et de la sclérose.

Un autre argument en faveur de l'accumulation des hormones d'origine surrénale chez les hypertendus est apporté par les travaux du Professeur RISER et de ses collaborateurs. Ces auteurs injectèrent de faibles quantités d'adrénaline à différentes catégories de sujets, les uns normaux, les autres hypertendus. Chez les individus normaux, ils remarquèrent que l'élévation tensionnelle ainsi provoquée ne dépasse pas 4 cc. pour la systolique et 1 cc. pour la diastolique. Par contre, chez les hypertendus, la poussée hypertensive provoquée par l'adrénaline est bien plus nette. Si l'élévation de la pression systolique ne dépasse pas 4 cc. chez 30 % des hypertendus de type essentiel, sans tare rénale ou artérielle, au contraire l'élévation de la pression diastolique est supérieure à 1 cm. chez 80 % de ces sujets. Ces auteurs pensent même, que lorsque chez un sujet dont la tension est normale, la diastolique dépasse 1 cc., celui-ci doit être considéré comme un futur hypertendu.

A la lumière de ce que nous savons maintenant sur le rôle sensibilisant de la désoxycorticostérone à l'action hypertensive de l'adrénaline, ces constatations semblent bien confirmer l'existence de quantités accrues de cette hormone, ou de substances identiques, dans le sang des hypertendus.

On peut encore mentionner comme autre argument, bien qu'ayant moins de valeur, l'épreuve du froid ou « Cold pressor test », pratiqué par les Américains sur une large échelle. En voici la technique d'après HINES et BROWN. On met le sujet au repos dans un endroit calme pendant vingt à trente minutes; on prend, pendant ce temps, la tension artérielle à intervalles réguliers, jusqu'à ce qu'on atteigne le niveau de base de la pression artérielle, donné par le chiffre le plus bas. On fait alors plonger la main du sujet dans de l'eau glacée à 4° ou 5° pendant soixante secondes et on mesure la tension artérielle à la trentième puis la soixantième seconde. Le sujet ayant retiré sa main de l'eau glacée, on prend sa tension artérielle toutes les minutes pendant les cinq minutes qui suivent l'immersion.

Une réponse normale ne doit pas dépasser 2 cc. pour la systolique et 1 cc. 5 pour la diastolique. Si ces chiffres sont

plus élevés, il s'agit, si le sujet est déjà hypertendu, d'une hypertension très labile, justifiable d'une sympathectomie, ou bien, chez un individu dont la tension est normale, d'un terrain hypertensif, chez qui on doit redouter l'apparition et le développement d'une hypertension artérielle.

En somme, cette épreuve, par l'excitation sympathique brutale qu'elle provoque, entraîne probablement une décharge d'adrénaline dont l'action pressive sera plus forte chez les sujets dont le système vasculaire est sensibilisé par les corps analogues à la désoxycorticostérone. D'ailleurs, H.-I. Russek, ayant étudié cette épreuve chez de nombreux individus, montra que les réponses fortes vont en augmentant avec l'âge, ce qui se comprend parfaitement si on se rappelle que, d'après W. Raab, les tissus âgés et scléreux contiennent une forte proportion de corps d'origine surrénale.

Ces quelques données cliniques et expérimentales apportent donc un certain degré d'authenticité à nos hypothèses. En fait, pour les prouver, il faudrait pratiquer des dosages des hormones cortico-surrénales dans le sang et les urines des malades atteints d'hypertension artérielle essentielle. Malheureusement, ces dosages ne sont pas d'une réalisation pratique facile, aussi pourrait-on imaginer une méthode intermédiaire pour vérifier l'existence d'une quantité accrue d'hormones d'origine cortico-surrénale dont le sang des sujets hypertendus. Cette méthode consisterait à apprécier la valeur du rapport Na/K. On sait, en effet, qu'une des actions de la désoxycorticostérone est de retenir le sodium et d'augmenter l'excrétion du potassium. Par conséquent, une modification même légère du taux de ces corps dans le sang, modification difficilement appréciable si on ne prend qu'un des éléments du rapport, serait ainsi facilement mise en évidence par les variations des deux éléments de ce rapport; son élévation serait le témoin d'une sécrétion accrue de corps d'origine cortico-surrénale et particulièrement de désoxycorticostérone.

Cette théorie pathogénique de l'hypertension artérielle dite essentielle, si elle est loin d'être confirmée, permet cependant de faire rentrer la maladie hypertensive dans le cadre des

maladies d'adaptation de H. SÉLYE. Cet auteur écrit en effet : « La néphrosclérose et l'hypertension artérielle peuvent être considérées avec beaucoup de vraisemblance comme des maladies d'adaptation quand elles apparaissent à la suite de l'action continue d'une souffrance de l'organisme ».

HYPERTENSION ESSENTIELLE ET MALADIE D'ADAPTATION

H. SÉLYE, en effet, à la suite de ces expériences avec la désoxycorticostérone et l'extrait de lobe antérieur d'hypophyse, observa non seulement les phénomènes que nous avons décrits, c'est-à-dire hypertension avec néphrosclérose, mais encore toute une série de lésions associées, telles que péri-artérite noueuse, hypertrophie cardiaque, ainsi que des lésions articulaires analogues à celles observées dans le rhumatisme articulaire aigu.

Il observa surtout, qu'en dehors de ces conditions expérimentales un peu artificielles (néphrectomie unilatérale, fortes doses de désoxycorticostérone journalières), le simple fait d'exposer un organisme à des agressions variées et non spécifiques, telles que le froid, un exercice musculaire prolongé, un choc nerveux, une infection quelconque, provoque chez les animaux d'expérience des modifications anatomo-pathologiques et cliniques absolument identiques à celles de ses expériences antérieures et que H. SÉLYE a groupé sous le nom de syndrome d'adaptation, dont la phase aiguë est la réaction d'alarme et la phase secondaire le stade de résistance suivi du stade d'épuisement.

Ces constatations amenèrent cet auteur à penser que toutes ces modifications pathologiques étaient provoquées par des réactions hormonales. Les stimuli sensoriels agissent probablement par l'intermédiaire des fibres cortico-thalamiques sur l'hypophyse, laquelle par la production de stimulines glandulaides et particulièrement de cortico-stimulines, va provoquer un accroissement de la sécrétion des glandes endocrines et

en premier chef, de la cortico-surrénale. Les hormones de cette glande vont déterminer à leur tour les lésions caractéristiques que nous avons déjà vues : hypertension artérielle, néphrosclérose, lésions rhumatismales, péri-artérite noueuse, etc...

Or si jusqu'ici ces phénomènes n'ont été observés que chez l'animal d'expérience, des observations récentes (GLENDENING) prouvent que l'homme peut réagir de la même façon à certaines agressions.

Il est donc possible d'imaginer que, sous l'influence d'émotions, de surmenage physique ou moral, d'une agression quelconque non spécifique, une hypertension artérielle essentielle puisse survenir chez l'homme par le mécanisme hypophyso-surrénal, que SÉLYE a mis en évidence, qui retentirait en définitive sur le rein suivant les hypothèses que nous avons imaginées, c'est-à-dire soit en lésant un rein déjà atteint, soit en réalisant une hypertonie vasculaire dont la conséquence sera une ischémie rénale.

Il est d'ailleurs intéressant de rappeler ici, dans le cadre de ces hypothèses, que VOLHARD et FAHR, cherchant à découvrir l'étiologie de la néphro-angéio-sclérose maligne, rapportent la coexistence, dans trois cas de ce syndrome, de lésions de péri-artérite noueuse et, dans sept cas, de rhumatisme articulaire aigu. On ne peut donc s'empêcher de faire ici le rapprochement d'avec les lésions et signes que H. SÉLYE a décrit dans les maladies d'adaptation et particulièrement au cours du surdosage par la désoxycorticostérone.

CONCLUSIONS

Ces notions conduisent-elles à des conclusions d'ordre pratique et thérapeutique ? Oui, sans doute, car tous les différents travaux et expériences mentionnés ici mettent en évidence le rôle primordial du système glandulaire et, en premier chef, de l'association hypophyse-surrénale dans l'étiologie de plusieurs maladies générales et particulièrement de l'hypertension artérielle.

Pour rompre un des maillons de cette chaîne de réactions glandulaires et nerveuses, il est donc logique d'essayer de freiner d'abord l'activité hypophysaire ; c'est ainsi que H. SÉLYE a montré que la testostérone pouvait empêcher l'apparition de l'hypertension et des lésions de néphrosclérose chez les animaux. Mais il faut préciser que cette hormone a peut-être agit non par blocage hypophysaire, mais en protégeant le rein. De plus, les quantités d'hormone nécessaire étaient telles qu'elles entraînaient une virilisation importante.

Par contre, les actes thérapeutiques portant sur le système sympathique et la surrénale, semblent parfaitement logiques et facilement réalisables. Au cours du premier stade de la maladie hypertensive, celui où elle est vraiment pure, sans lésions viscérales, il semble donc que les interventions portant sur le sympathique et la surrénale, doivent apporter sinon la guérison totale, au moins une considérable amélioration. D'après toutes ces hypothèses, il paraît logique d'associer aux opérations sur le sympathique une intervention sur la surrénale, soit chirurgicale, soit radiothérapique, cette glande étant en effet l'organe sécréteur de corps à l'origine de l'hypertension.

D'ailleurs, une fois même les lésions viscérales apparues et pourvu qu'elles n'entraînent pas de déchéances viscérales importantes, l'ablation d'une surrénale semble encore logique, puisqu'il semble, d'après les travaux de W. RAAB, que ces hormones, ainsi que leurs produits de dégradation, soient en partie responsables de la sclérose vasculaire.

Enfin, était donné que le rein semble jouer un rôle important de récepteur dans la pathogénie de la maladie hypertensive, les corps qui le protège contre les agressions toxiques peuvent avoir leur utilité. C'est ainsi que H. SÉLYE ayant utilisé le chlorure d'ammonium, corps acidifiant et diurétique, favorisant l'excrétion du sodium, a réussi à empêcher l'apparition des lésions de néphrosclérose chez les animaux recevant de fortes doses de désoxycorticostérone et d'extrait de lobe antérieur d'hypophyse.

Toutes ces notions ne sont sans doute pas neuves. Peut-

être, cependant, les données nouvelles apportées par H. SÉLYE, qui trouvent leur confirmation dans les faits que nous avons rapportés, permettront-elles d'orienter les recherches thérapeutiques dans un sens plus efficace. Il faut cependant préciser que les hypothèses que nous avons formulées n'intéressent qu'une partie du problème si complexe des hypertensions artérielles. Devant la multiplicité et la complexité des mécanismes pathogéniques à la base des manifestations hypertensives, nous ne pouvons, en conclusion, que souscrire à la phrase du Professeur PASTEUR-VALLERY-RADOT : « Un syndrome tel que l'hypertension peut sans doute être réalisé par des causes multiples et souvent associées ».

Conclusions

I. — Chez quatre sujets atteints de maladie d'Addison et traités par l'acétate de désoxycorticostérone sous forme d'implants sous-cutanés, sont apparus des phénomènes hypertensifs très différents des hypertensions par rétention aqueuse, seuls accidents hypertensifs jusque-là envisagés au cours du traitement de la maladie d'Addison par la cortine de synthèse, du moins en France.

II. — Les dissemblances entre ces deux variétés d'hypertensions nous ont fait appeler la forme que nous avons observée : « hypertension sèche ». Ces dissemblances sont en effet autant d'ordre clinique que biologique : absence complète de parallélisme entre : d'une part, l'installation et l'évolution de l'hypertension et, d'autre part, les mouvements de l'eau, discordance qui est objectivée par la stabilité de la courbe de poids, l'absence d'œdèmes et surtout la mesure de la masse de l'eau qui est restée normale. Du point de vue évolutif, l'opposition est encore plus nette : la chronicité, la permanence du phénomène, ainsi que son aspect clinique, permet de le rapprocher de l'hypertension artérielle dite essentielle.

III. — Du point de vue pathogénique, il ressort de la masse des documents américains, canadiens et français que, en l'absence de tout antécédent hypertensif, l'acétate de désoxycorticostérone semble agir par deux mécanismes :

a) Action néphrosclérosante : qu'elle soit directe par action toxique immédiate de l'hormone sur le rein, ou bien indirecte par la rétention de sodium qu'elle provoque et qui est un de

ses effets le plus caractéristique. Mais, condition essentielle, pour que cette action néphrosclérosante puisse s'exercer dans toute sa pureté, il faut que la fonction rénale du sujet soit déjà perturbée au moment de l'institution de la thérapeutique hormonale. La conséquence de cette agression rénale sur ce rein déjà touché est l'apparition d'une hypertension artérielle, probablement d'origine rénale.

b) Action sur le tonus vasculaire : l'acétate de désoxycorticostérone, tout en étant dénuée d'action pressive directe, semble sensibiliser le système vasculaire à tous les différents stimuli, qu'ils soient d'ordre sympathique, chimique ou humoral. Ces stimuli vont dès lors provoquer des réponses tensionnelles disproportionnées par rapport à leur nature et leur intensité. On a l'impression que la cortine de synthèse a créé un véritable terrain hypertensif.

IV. — Ces hypertensions sèches ont un double intérêt, pratique et théorique.

Du point de vue pratique, elles montrent qu'avant de pratiquer des implantations sous-cutanées d'hormone cristallisée chez un Addisonien, il importe d'apprécier l'intégrité de sa fonction rénale. Des épreuves fonctionnelles rénales troublées doivent inciter à la prudence, de même toute tension artérielle au-dessus de 15 cc. de maxima pendant la période d'équilibration qui précède la greffe sous-cutanée, doit faire discuter cette thérapeutique.

Du point de vue théorique, le fait que ces accidents hypertensifs, très analogues à l'hypertension artérielle essentielle observée en clinique, sont apparus à la suite d'un traitement prolongé par l'une des hormones de la cortico-surrénale, permet peut-être de rattacher certaines hypertensions essentielles à un des mécanismes que nous avons envisagés. Un hyperfonctionnement du cortex surrénal, peut-être sous l'action d'une stimulation hypophysaire exagérée, va provoquer une sécrétion accrue d'hormones cortico-surrénales et, particulièrement, de substances analogues à l'acétate de désoxycorticostérone. La conséquence de ce dérèglement glandulaire sera la constitution

d'un terrain hypertensif sur lequel les nombreux traumas nerveux et émotifs de la vie quotidienne provoqueront l'apparition d'une hypertension, soit par vaso-spasme pur, soit par trouble de l'irrigation rénale.

Vu, le Doyen :
BINET

Vu, le Président de Thèse :
DE GENNES

Vu et Permis d'Imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris :
SARRAILH

Bibliographie

Le premier chiffre correspond au tome, le deuxième à la page, le troisième donne l'année.

1 — Albright (F.), Forbes (A.-P.), Fraser (R.), Miller (R.-B.), Reifenstein (E.-C.). — (*Trans. A. Am. Physicians*, 56, p. 43, 1941.)

2 — Albright (F.). — « Cushing's Syndrome. » Its pathological physiology, its relationship to the adreno-genital syndrome, and its connection with the problem of the reaction of the body to injurious agents (« Alarm reaction of Selye »). (*Harvey Lect.*, 38, p. 123, 1942-1943.)

3 — Albert (S.). — Changes in adrenal function during the alarm reaction. (*Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 51, p. 212, 1942.)

4 — Appelrot (S.). — Hypervitaminosis D and blood pressure in dogs. (*Amer. J. Physiol.*, 105, p. 294, 1933.)

5 — Armostrong (C.-W.), Cleghorn (R.-A.), Fowler (J.-L.-A.), Mac Vicar (G.-A.). — (*Amer. Jh Physiol.*, 96, p. 146, 1937.)

6 — Bariéty (M.), Hanaut (A.), Léger (L.), Bricaire (H.), Gougerault (L.). — Maladie d'Addison traitée par l'implantation sous-cutanée de comprimés d'acétate de désoxycorticostérone. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. de Paris*, 12 décembre 1941.)

7 — Bassett (S.-H.), Kentmann (E.-H.), Kochakian (C.-D.). — Effects of injections of testosterone propionate on a male subject with neprotic syndrome. (*J. of Clin. Endocr.*, 3, p. 400, 1943.)

8 — Bergfeld (W.), Meesen (H.). — Hypophyse et pression élevée. (*Zeitschr. für Klin. Med.*, 132, p. 283, 1937.)

9 — Bergfeld (W.). — Recherches cliniques et biologiques concernant le problème de l'hypophyse et de l'hyperpression. (*Deut. Archiv. Klin. Med.*, 182, p. 101, 1938.)

10 — Berger (S.-S.), Fichberg (M.-A.). — The effect on sodium chloride on hypertension. (*Arch. Int. Med.*, 44, p. 53, octobre 1929.)

11 — Bevier (G.), Schevsky (A.-E.). — (*Am. J. Physiol.*, 50, p. 191, 1919.)

12 — Blalock (A.), Levy (S.-E.). — Studies on the etiology of renal hypertension. (*Ann. of Surg.*, 106, p. 826, 1937.)

13 — Braun-Ménendez (E.). — Action vaso-constrictive et hypertensive du sang veineux du rein en ischémie incomplète aiguë. (*C. R. Soc. Biol. Paris*, 133, p. 324, 1940.)

14 — Braun-Ménendez (E.). — Mécanisme de l'action hypertensive du sang veineux du rein en ischémie incomplète aiguë. (*C. R. Soc. Biol. Paris*, 133, p. 728, 1940.)

15 — Braun-Ménendez (E.), Fasciolo (J.-C.), Leloir (L.-F.), Munoz (J.-M.). — Hypertension Arterial Nefrogena. (El Ateneo Ed., Buenos-Aires, 1943.)

16 — Briskin (H.-L.), Stokes (F.-R.), Reed (C.-I.), Mrazek (R.-G.). — Effects of vitamin D and other sterols on the blood pressure of the rat. (*Am. J. Physiol.*, 138, p. 385, 1943.)

17 — Brodin (P.). — Applications médicales des cortines de synthèse en dehors des insuffisances surrénales. (*Presse Méd.*, p. 1254, octobre 1941.)

18 — Bryant (J.-H.), Blecher (E.). — Low sodium forced fluid management of hypertensive vascular disease and hypertensive haert disease. (*Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 65, p. 227, juin 1947.)

19 — Cachera (R.), Barbier (P.). — Les mouvements de l'eau dans la maladie d'Addison et au cours de son traitement. (*Paris Méd.*, 31, p. 66, 1941.)

20 — Cachera (R.), Barbier (P.). — L'épreuve jumelée au rhodanate de sodium et au bleu Chicago. (*Paris Méd.*, 32, p. 29, 1942.)

21 — Cachera (R.), Rouzaud (M.), Courtenay (B.). — La mort subite dans la maladie d'Addison traitée par l'acétate de désoxycorticostérone. (*Ann. d'Endocrinol.*, 4, p. 166, 1943.)

22 — Cachera (R.), Barbier (P.). — La notion du volume globulaire total. (*Paris Méd.*, 35, p. 101, 1945.)

23 — Cachera (R.). — Les œdèmes d'origine cortico-surrénale. (*Sem. Méd. Hôp.*, 23, 2.429, 1947.)

24 — Cachera (R.). — Difficultés et lacunes du traitement cortico-surrénal (notamment dans les troubles du métabolisme des hydrates de carbone). (*Paris Méd.*, 37, p. 335, juillet 1947.)

25 — Clinton (N.), Thorn (G.-W.), Eisenberg (K.), Stein (K.-E.). — (*Endocrinology*, 31, p. 578, 1942.)

26 — Code (C.-F.), Rynearson (E.-H.), Power (M.-H.). — The use of desoxycorticosterone acetate in a beeswax mixture for the treatment of Addison's disease. (*Endocrinology*, 39, p. 46, juillet 1946.)

27 — Collins (D.-A.), Wood (E.-H.). — The effect of bilateral adrenalectomy on arterial blood pressure of dogs with experimental hypertension. (*Am. J. Physiol.*, 122, p. 352, juin 1938.)

28 — Collins (D.-A.), Wood (E.-H.). — Experimental renal hypertension and adrenalectomy. (*Am. J. Physiol.*, 123, p. 224, juillet 1938.)

29 — Combs (H.-C.). — (*Am. J. Physiol.*, 72, p. 200, 1925.)

30 — Dassen (R.). — Desoxycorticosterone acetate and haert. (*Rev. Ass. Med. Argentina*, 56, p. 643, décembre 1942.)

31 — Deane (H.-W.), Greep (R.-O.). — Etude morphologique et histochimique de la cortico-surrénale du rat après hypophysectomie avec commentaires sur la fonction hépatique. (*Amer. J. of Anatomy*, 79, p. 147, juillet 1946.)

32 — Decourt (J.), Guillaumin (Ch.-O.). — Etude humorale de huit cas de maladie d'Addison. (*Presse Méd.*, 52, p. 656, juin 1941.)

33 — Decourt (J.), Dreyfus (J.-C.), Michard (J.). — Sur l'action cardio-vasculaire de l'acétate de désoxycorticostérone. (*Ann. d'Endocrinologie*, 7, n° 4, 1946.)

34 — Decourt (J.), Sibertin-Blanc, Canivet (J.). — Dissociation entre l'évolution de la pression artérielle et celle de l'équilibre hydrique chloruré au cours d'une poussée grave d'insuffisance surrénale chez une Addisonienne traitée par l'acétate de désoxycorticostérone. (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, p. 755, 1947.)

35 — Decourt (J.), Sibertin-Blanc, Becq (G.). — Syndrome hydropigène grave apparu après une greffe sous-cutanée de désoxycorticostérone chez une albuminurique non Addisonienne. (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, p. 593, 1947.)

36 — Decourt (J.), Guillaumin (Ch.-O.), Boultier (D.). — Hirustisme avec obésité et hypertension artérielle. Augmentation du chlore et du sodium dans les globules et le plasma sanguin. (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 5 mars 1947.)

37 — Dell'oro (R.). — Hypertension artérielle néphrogène et surrénalectomie chez le rat. (*Rev. Soc. Argent. Biol.*, 18, p. 13, 1942.)

38 — Demole (M.), Rutishauser (E.). — Hypertension paroxystique dans un cas de tuberculose d'une surrénale. (*Presse Méd.*, n° 39, 17 mai 1939.)

39 — Denis. — Les insuffisances surrénales sans hypotension artérielle. (*Thèse*, Paris, 1946.)

40 — Derot, Millot, Denis. — Les maladies d'Addison sans hypotension. Rôle possible d'une insuffisance rénale associée. (*Paris Méd.*, n° 28, p. 205, juillet 1946.)

41 — Dexter (L.), Haynes (F.). — Relation of Renin to human hypertension, with particular reference to eclampsia. (*Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 55, p. 288, 1944.)

42 — Diaz (J.-T.), Levy (S.-E.). — Studies on experimental hypertension in the rat. (*Amer. J. Physiol.*, 125, p. 586, 1939.)

43 — Donzelot (E.), Justin-Besançon (L.), Cachera (R.), Barbier (P.). — Effets cliniques et biologiques de l'acétate de désoxycorticostérone dans un cas de maladie d'Addison. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 6 juin 1941.)

44 — Dorman (R.-A.), Horwitt (B.-N.), Shipley (R.-A.). — Metabolism of the steroid hormones. Adrenal cortical-like material in human urine. (*Endocrinology*, 35, p. 120, août 1944.)

45 — Dork (W.). — Sodium depletion as a therapeutic procedure. The value of ion exchange in withdrawing sodium from the body. (*Tr. A. Am. Physicians*, 59, p. 283, 1946.)

46 — Dosne (C.). — The effect of dosage and duration of administra-

tion on the anti-uremic effect of desoxycorticosterone. (*Amer. J. Physiol.*, 134, p. 71, 1941.)

47 — Dryerre (H.-W.). — Les effets de l'acétate de désoxycorticostérone sur l'élimination du sel dans la maladie d'Addison. (*Brit. Med. Journ.*, 15, mars 1938.)

48 — Dumas (A.). — La maladie hypertensive. (Masson Ed., Paris, 1939.)

49 — Engel (F.-L.), Cohn (C.), Soffer (L.-J.). — A further report on the treatment of Addison's disease with desoxycorticosterone acetate by intra-muscular injections, sub-cutaneous implantation of pellets and sub-lingual administration. (*Ann. Int. Med.*, 17, p. 585, octobre 1942.)

50 — Esersole (W.-J.), Gaunt (R.), Kendall (E.-C.). — (*Amer. J. Physiol.*, 135, p. 378, 1942.)

51 — Eulen (von V.-S.), Sjoestrand (J.). — Pressor activity in blood and plasma in patients with essential hypertension. (*Acta Med. Scandinavia*, 119, p. 1, 1944.)

52 — Ferrebee (J.-W.), Ragan (C.), Athcley (D.-W.). — Desoxycorticosterone esters. certain effects in the treatment of Addison's disease. (*J. A. M. A.*, 113, p. 1725, novembre 1939.)

53 — Ferrebee (J.-W.), Parker (D.), Cames (W.-H.), Gerity (H.-K.), Athcley (D.-W.). — (*Amer. J. Physiol.*, 135, p. 230, 1941.)

54 — Freed (S.-C.), Lindner (E.). — The effects of steroid of the adrenal cortex and ovary on capillary pressure. (*Amer. J. Physiol.*, 134, p. 258, septembre 1941.)

55 — Friedman (B.), Somkin (E.), Oppenheimer (E.-F.). — The relation of renin to the adrenal gland. (*Amer. J. Physiol.*, 128, 481, 1940.)

56 — Gaunt (R.), Remington (J.-W.), Schweizer (M.). — (*Amer. J. Physiol.*, 120, p. 352, 1937.)

57 — Gaunt (R.). — Water diuresis and water intoxication in relation to the adrenal cortex. (*Endocrinology*, 34, p. 400, juin 1944.)

58 — Gaudino (N.-M.). — Action of adrenals on hypertensinogen. (*Rev. Soc. Argentina Biol.*, 20, p. 529, décembre 1944.)

59 — Gaudin (N.-M.). — Adrenals in nefrogenous arterial hypertension. (*Rev. Soc. Argentina Biol.*, 20, p. 470, novembre 1944.)

60 — Gennes (de L.). — Etude de la fonction rénale au cours des hypertensions paroxystiques. (*Presse Méd.*, n° 32, 22 avril 1933.)

61 — Gennes (de L.). — La fonction rénale au cours des hypertensions paroxystiques. (*Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, n° 31, 23 nov. 1934.)

62 — Gennes (de L.), Véricourt (de R.). — L'hypertension dans les néphrites. (*Gaz. Méd. de France*, n° 21, 15 novembre 1932.)

63 — Gennes (de L.), Mahoudeau (D.), Taverner, Vila. — Maladie d'Addison. premiers essais et résultats d'une cortine de synthèse. (*Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, n° 10, 17 mars 1939.)

64 — Gennes (de L.), Mahoudeau (D.). — Le traitement de la maladie d'Addison par la cortine de synthèse. Etude de six cas. (*Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, n° 5 et 6, 14 février 1941.)

65 — Gennes (de L.). — Maladie d'Addison traitée par l'acétate de désoxycorticostérone à doses très élevées et longtemps prolongées. (*Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, n° 5 et 6, 14 février 1941.)

66 — Gennes (de L.), Mahoudeau (D.), Laudat (M.). — Le traitement de la maladie d'Addison par la cortine de synthèse. (*Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 7 novembre 1941.)

67 — Gennes (de L.), Delarue (J.), Mahoudeau (D.), Chartain. — Sur le traitement chirurgical de l'hypertension artérielle. Hypertension permanente compliquée d'accès paroxystiques au cours d'une néphrite chronique. Surrénalectomie partielle, action sur les paroxysmes hypertensifs. (*Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, n° 15-16, 16 mai 1941.)

68 — Gennes (de L.), Mahoudeau (D.), Laudat (M.). — Maladie d'Addison traitée par greffes successives d'hormone de synthèse. Des avantages et des inconvénients de la méthode. (*Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, n° 5-6, 13 février 1942.)

69 — Gennes (de L.), Roge (R.). — Sur l'absorption per-linguale de l'acétate de désoxycorticostérone. (*Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, n° 27-28-29, 30 octobre 1942.)

70 — Gennes (de L.), Laroche (Ch.). — Le métabolisme de l'eau, relations aux variations de la tension artérielle. (*Sem. Méd. Hôp.*, 21, p. 688, juillet 1945.)

71 — Gennes (de L.), Mahoudeau (D.), Bricaire (H.). — Manifestations rhumatismales provoquées par les injections ou les implants de désoxycorticostérone. (*Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 63, p. 532, 20 juin 1947.)

72 — Gennes (de L.), Bricaire (H.), Gerbaux (A.), Mathieu de Fossey. — Sur les accidents d'hypertensions sèches provoqués par la désoxycorticostérone. (*Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 13, juin 1947.)

74 — Glendening (M.-B.), Winters (H.-H.), Williams, Abbott (W.-E.), Hirschfeld (J.-W), Heller (C.-G.). — Study of the alarm reaction in burbed human subjects and its possible significance in war injuries. (*Ass. for Study of Int. Secretions*, 27th Meeting, Chicago, juin 1944.)

75 — Giroud (A.), Deschaux (P.), Martinet (M.). — Relations entre la fonction cortico-surrénale et la pression artérielle. (*Annales d'Endocrinologie*, t. 2, p. 166, juillet 1941.)

76 — Goldblatt (H.). — Studies on experimental hypertension. V — The pathogenesis of experimental hypertension due to renal ischemia. (*Ann. Int. Med.*, 11, p. 69, 1937.)

77 — Gordon (E.-J.). — L'usage de la désoxycorticostérone et de ses esters dans la maladie d'Addison. (*J. A. M. A.*, 114, p. 2549, juin 1940.)

78 — Grainiciano (A.-L.), Copelman, Barre (E.). — Action de l'hormone gonadotrope sur la corticale surrénale. (*C. R. Soc. de Biol. Paris*, 125, p. 227, 1937.)

79 — Gregory (R.). — The treatment of orthostatic hypotension. (*Am. Heart J.*, 112, p. 158, février 1945.)

80 — Grollman (A.). — The comparative activity of desoxycorticosterone acetate and of other crystilline derivatives, and of purified extracts of the adrenal cortex. (*J. of Pharmacol. Exp. Therap.*, 67, p. 257, novembre 1939.)

81 — Grollman (A.), Harrisoon (R.), Williams (J.-R.). — The effects of various sterol derivatives on the blood pressure of the rat. (*J. of Pharmacol. Exp. Therap.*, 69, p. 149, juin 1940.)

82 — Grollman (A.), Harrison (T.-R.), Williams (J.-R.). — Humoral agents in the causation of hypertension in blood, heart and circulation. (*Washington The Science Press*, 274, 1940.)

83 — Grollman (A.), Harrison (T.-R.), Mason (M.-F.), Baxter (J.), Crampton (P.), Reichsman (F.). — Sodium restriction in the diet for hypertension. (*J. A. M. A.*, 129, p. 533, octobre 1945.)

84 — Hall (C.-E.), Selye (H.). — Prevention of nephrosclerosis usually induced by anterior pituitary extracts. (*Rev. Canad. de Biol.*, 4, p. 197, 1945.)

85 — Hall (C.-E.), Dontigny (P.), Beland (E.), Selye (H.). — The role of adrenals in the production of nephrosclerosis by anterior pituitary preparations. (*Endocrinology*, 38, p. 296, mai 1946.)

86 — Ham (A.-W.). — Coronary and aortic sclerosis, periarteritis nodosa, chronic nephritis and hypertension as sequelae to a single experimentally produced widespread calcium precipitation in the rat. (*Arch. Pathology*, 29, p. 731, 1940.)

87 — [illegible] Kerr (E.-J.). — Addison's disease. Treatment and prognosis. (*Am. J. of the Med. Sciences*, 204, p. 265, août 1942.)

88 — Handovsky (M.-S.), Goormaghtigh (N.). — Action de la vitamine D2 sur la circulation et les vaisseaux. (*C. R. Soc. Biol. Paris*, 120, p. 74, 1935.)

89 — Handovsky (M.-S.). — Chronic hypertension in dogs during the [illegible] of vitamin D2. (*J. Physiol.*, 90, p. 62, 1937.)

90 — Harrap (G.-A.), Thorn (G.-W.). — (*J. Exp. Med.*, 65, p. 737, 1936.)

91 — Harrison (R.-G.). — Adrenal cortex and arthritis. (*Lancet*, p. 815, [illegible] 1940.)

92 — Hartmann (F.-A.), Spoor (M.-J.). — Existence d'un facteur sodium dans l'extrait surrénal. (*Endocrinology*, 26, p. 871, mai 1940.)

93 — Hartmann (F.-A.), Lewis (C.-A.), Grabriel (J.-E.), Spoor (M.-J.), Brownwell (C.-A.). — (*Endocrinology*, 27, p. 297, 1940.)

94 — Heinz (F.). — Die Wirkung des Desoxycorticosterone auf den Salt und Wasser Anshalt. (*Zeitschr. f. das Exp. Med.*, 108, p. 427, 1940.)

95 — Heini (F.). — Traitement de la maladie d'Addison par l'implantation sous-cutanée d'acétate de désoxycorticostérone cristallisé. (*Klin. Wochenschr.*, n° 6, p. 145, février 1941.)

96 — Heini (F.). — Problème de l'emploi de l'acétate de désoxycorticostérone et de substances similaires dans l'insuffisance surrénale vraie. (*Deutsch. Med. Wochenschr.*, p. 318, mars 1942.)

97 — Hessel (J.). — Uber Renin. (*Klin. Wochenschr.*, 17, p. 843, 1938.)

98 — Hoskins (R.-G.), Friedmann (J.-H.). — The pressor effect of prolonged administration of glycerin extract of adrenal cortex. (*Endocrinology*, p. 129, janvier 1937.)

99 — Houssay (B.-A.), Dexter (L.). — The sensitivity to hypertension, adrenalin and renin of unanesthesied normal adrenalectomized hypophysectomized and nephrectomized dogs. (*Ann. Int. Med.*, 17, p. 451, 1942.)

100 — Ingle (D.-J.). — The effect of administering large amount of cortin on the adrenal cortices of normal and hypophysectomized rats. (*Amer. J. Physiol.*, 124, p. 369, 1938.)

101 — Ingle (D.-J.), Choh Hao (Li), Evans (H.-M.). — The effect of pure adrenocorticotropic hormone on the work performance of hypophysectomized rats. (*Endocrinology*, 35, p. 91, août 1944.)

102 — Ingle (D.-J.), Ruth Sheppard, Oberle (E.-A.), Kuizenga (M.-H.). — A comparison of the acute effects of corticosterone and 17-hydroxycorticosterone on body weight and the urinary excretion of sodium, chloride, potassium, nitrogen and glucose in the normal rat. (*Endocrinology*, 39, p. 52, juillet 1946.)

103 — Ingle (D.-J.). — Problems relating to the adrenal cortex. (*Endocrinology*, 31, p. 419, 1942.)

104 — Israel (R.). — Etudes sur l'hypertension artérielle d'origine rénale. (*Thèse*, Paris, 1938.)

105 — Joseph (S.), Schweizer (H.), Ulmar (N.-Z.), Gaunt (R.). — The anterior pituitary and its relations to the adrenal cortex in water diuresis. (*Endocrinology*, 35, p. 338, novembre 1944.)

106 — Kappert (A.). — Du traitement de l'insuffisance surrénale par le percortène. (*Schweiz. Med. Wochenschr.*, 76, p. 1304, décembre 1946.)

107 — KENDALL (E.-C.). — The adrenal cortex. (*Arch. of Pathol.*, 32, p. 474, 1941.)

108 — KENDALL (E.-C.). — (*Endocrinology*, 30, p. 833, 1942.)

109 — KLYNN (E.). — Physiologie et clinique du cortex surrénal avec considérations particulières des relations avec les maladies hypertensives. (*Zentralbl. f. Inn. Med.*, 57, p. 287, avril 1946.)

110 — KNOWLTON (A.-I.), STOERK, SEEGALL (B.-C.), LOEB (E.-N.). — Influence of adrenal cortical steroids upon the blood pressure and the rate of progression of experimental nephritis in rats. (*Endocrinology*, 38, p. ..... mai 1946.)

111 — KUHLMAN (F.), RAGAN (C.), FERREBEE (J.-W.), ATHCLEY (D.-W.), LOEB (R.-F.). — Toxic effects of desoxycorticosterone acetate in dogs. (*Science*, 90, p. 496, novembre 1939.)

112 — LAMBERT (P.-P.). — Cinq et sept années de recul dans le traitement de l'insuffisance surrénale de deux malades traités par la désoxycorticostérone. (*Acta Clin. Belgica*, 1, p .383, octobre 1946.)

113 — LAMBRET (O.), DRIESSENS (J.), COURNILLOT (M.). — Action sur la pression artérielle de chiens normaux et en état de choc traumatique, préparé ou non par la désoxycorticostérone, d'une solution hypertonique de chlorure de sodium. (*C. R. Soc. Biol. Paris*, 135, p. 1369, 1941.)

114 — LANSEL (P.). — Formes frustes de la maladie d'Addison. (*Soc. de Médecine de Paris*, 30, novembre 1946.)

115 — LAROCHE (G.). — Sur deux cas de rhumatismes subaigus du genou chez des Addisoniens traités par l'acétate de désoxycorticostérone. (*Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 63, p. 616, 4 juillet 1947.)

116 — LEATHEM (J.-H.), DRILL (V.-A.). — The effect of diethylstilboestrol on the blood pressure of normal and hypophysectomized rats. (*Amer. J. Physiol.*, 139, p. 17, 1943.)

117 — LEATHEM (J.-H.), DRILL (V.-A.). — The role of the hypophysys and adrenals in the control of systolic blood pressure in the rat. (*Endocrinology*, 35, p. 112, août 1944.)

118 — Leonard (S.-L.). — Effect of some androgenic steroids on the adrenal cortex of hypophysectomized rats. (*Endocrinology*, 35, p. 83, août 1944.)

119 — Lereboullet (J.). — Les traitements hormonaux de la maladie d'Addison. (*Paris Médical*, 31, 20 février 1941.)

120 — Levin (L.). — (*Amer. J. Physiol.*, 138, 577, 1943.)

121 — Levy Simpson (S.). — L'utilisation de l'acétate de désoxycorticostérone dans la maladie d'Addison. (*The Lancet*, 3 septembre 1938.)

122 — Lian (C.), Facquet (G.), Alhomme (P.). — Les variations du volume du cœur dans le traitement hormonal de la maladie d'Addison. (*Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 58, 290, 1942.)

123 — Lichtwitz (A.), Barbier (P.), Mouton (M.). — Les 17-cétostéroïdes. (*Sem. Méd. des Hôpitaux*, 23, p. 2113, 1947.)

124 — Lichtwitz (A.), Barbier (P.), Mouton (M.). — Taux des 17-cétostéroïdes chez les sujets normaux, considérations physiologiques concernant leur origine. (*Sem. Méd. des Hôpitaux*, 23, p. 2122, 1947.)

125 — Loeb (R.-F.). — The adrenal cortex. (*J. A. M. A.*, 104, p. 2177, juin 1935.)

126 — Loeb (R.-F.). — The adrenal cortex and electrolyte behaviour. (*Bull. New-York Ac. Med.*, 18, p. 263, avril 1942.)

127 — Loeb (R.-F.), Atchley (D.-W.). — The role of sodium in adrenal insufficiency. (*J. A. M. A.*, 104, p. 2149, 1935.)

128 — Loeb (R.-F.), Atchley (D.-W.), Ferrebee (J.-W.), Ragan (C.). — (*Trans. Ass. Amer. Physicians*, 25, p. 285, 1939.)

129 — Loeper (M.), Siguier (F.), Boulanger (P.). — Résultats cliniques de l'implantation d'acétate de désoxycorticostérone chez un Addisonien. (*Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 8 mai 1942.)

130 — Loewenstein (B.-E.), Zwemer (E.-L.). — The isolation of a new active steroid from the adrenal cortex. (*Endocrinology*, 39, p. 63, juillet 1946.)

131 — Loewenstein (B.-E.), Corcoran (A.-C.), Page (I.-H.). — Determination of corticosteroids in urine. (*Endocrinology*, 39, p. 82, juillet 1946.)

132 — Lyons (R.-H.), Moe (G.-K.), Neligh (R.-B.), Hobler (S.-W.), Campbell (K.-N.), Bevey (R.-L.), Beunick (B.-R.). — The effects of blockade of autonomic ganglia in man with tetra-ethyl-ammonium. (*Am. J. Med. Sc.*, 213, p. 315, 1947.)

133 — Mach (R.). — Les hormones cortico-surrénales; acquisitions nouvelles et mode d'action. (*Journée de Thér. Clin. Genève*, 25 octobre 1945. Alb. Skira, Ed., Genève.)

134 — Mac Culagh (E.-P.), Ryan (E.-J.). — The use of desoxycorticosterone acetate in Addison's disease. (*J. A. M. A.*, 114, p. 2530, juin 1940.)

135 — Mac Gavack (M.-D.). — (*J. of Clin. Endocrin.*, 1, p. 68, 1941.)

136 — Mac Gavack (M.-D.). — Critical evaluation of cardiac mensuration in the treatment of Addison's disease. (*Am. Heart J.*, 27, p. 331, mars 1944.)

137 — Maranon (G.), Domenech (E.). — Variations de la pression sanguine dans les affections de l'hypophyse. (*Br. Medical J.*, p. 851, décembre 1936.)

138 — Martens (S.-G.-R.), Nylens (B.). — Sur l'action hypertrophiante d'une solution huileuse de désoxycorticostérone sur le rein des souris femelles. (*Acta Anatomica Belg.*, 2, p. 110, 1946-1947.)

139 — Masson (G.), Selye (H.). — Influence du potassium sur l'action rénotropique des substances stéroïdes. (*Rev. Canad. de Biol.*, 2, p. 487, 1943.)

140 — Mays (H.-W.), Mathieson (B.-R.). — Water intoxication in adrenalectomized rats, effects of desoxycorticosterone acetate and adrenaline on water diuresis. (*Endocrinology*, 37, p. 147, august 1945.)

141 — Merle (E.), Petit (G.), Prelle (M.). — Le facteur endocrinien dans la pathogénie de l'hypertension artérielle, de l'hypertension intra-crânienne, de l'artério-sclérose précoce. Rôle de l'hypophyse. (*Rev. Franç. d'Endocrinologie*, 3, p. 173, juin 1935.)

142 — Mrazek (R.), Novak (C.), Reed (C.-I.). — Further study on the influence of activated sterol on the blood pressure. (*Fed. Proceed.*, 1, p. 61, 1942.)

143 — Neubach (L.). — Recherche d'une substance vaso-constrictive hypophysaire dans le sang circulant du crapeau. (*C. R. Soc. Biol. Paris*, 126, p. 623, 1937.)

144 — Neuhausm (F.). — Ueber die Bedeutung der Nebennierentindenadenome bei der Hypertonie. (*Beitr. z. Pathol. Anat. v. z. Allg. Pathol.*, p. 213, 1936.)

145 — Page (I.-H.). — The effect of bilateral adrenalectomy on arterial blood pressure of dogs with experimental hypertension. (*Amer. J. Physiol.*, 122, p. 352, 1938.)

146 — Page (I.-H.). — On the nature of the pressor action of renin. (*J. of Exp. Med.*, 70, p. 521, 1939.)

147 — Page (I.-H.). — Studies on the mechanism of arterial hypertension. (*J. A. M. A.*, 120, p. 757, novembre 1942.)

148 — Page (I.-H.), Sweet (J.-E.). — Extirpation of pituitary gland on arterial pressure of dogs with experimental hypertension. (*Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 34, p. 260, mars 1936.)

149 — Page (I.-H.), Sweet (J.-E.). — Effects of hypophysectomy on arterial blood pressure of dogs with experimental hypertension. (*Am. J. of Physiol.*, 120, p. 283, 1937.)

150 — Pasteur-Vallery-Radot, Delafontaine, Jouveau, Daniel. — Tumeur surrénalienne avec aménorrhée, hirsutisme, glycosurie et hypertension artérielle. (*Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, n° 3, p. 74, janvier 1933.)

151 — Perera (G.-A.). — The relationship of the adrenal cortex to hypertension. (*J. A. M. A.*, 129, p. 537, octobre 1945.)

152 — Perera (G.-A.), Knowlton (A.-I.), Lowell (A.), Loeb (R.-F.). — Effect of desoxycorticosterone acetate on the blood pressure of man. (*J. A. M. A.*, 125, p. 1030, août 1944.)

153 — Perera (G.-A.), Blood (D.-W.). — Troubles du métabolisme de l'eau et des sels dans l'hypertension. (*Amer. J. of Medecine*, 1, p. 602, décembre 1946.)

154 — Peet (H.-M.). — Results of bilateral supradiaphragmatic splanchnisectomy for arterial hypertension. (*New Engl. J. of Med.*, 236, p. 270, 1947.)

155 — Plichet (A.). — Mouvement thérapeutique. (*Presse Méd.*, p. 119, 1er février 1941.)

156 — Raab (W.). — Clinical determinations of the adrenal-corticoids compounds in the heart muscle of the rat. (*Endocrinology*, 29, p. 564, octobre 1941.)

157 — Raab (W.). — Cardio-vascular effects of desoxycorticosterone acetate in man. (*Am. Heart J.*, 24, p. 365, septembre 1942.)

158 — Raab (W.). — Adreno-cortical compounds in the blood. Relation of their quantity to adrenal hypertension, renal insuficiency and congestive heart faillure. (*Arch. Int. Med.*, 68, p. 713, 1941.)

159 — Raab (W.). — Abnormal supra-renal discharges in Angina Pectoris Their control by Röntgen therapy. (*Am. Heart J.*, 25, p. 134, 1943.)

160 — Raab (W.). — Sudden death of a young athlete with an excessive concentration of epinephrine like-substances in the heart muscle. (*Arch. Pathol.*, 36, p. 388, 1943.)

161 — Raab (W.). — Hormonal, central, and renal origin of essential hypertension. (*Ann. Int. Med.*, 14, p. 1981, 1941.)

162 — Raab (W.). — Rationale and results of Röntgen therapy of the adrenal glands in Angina Pectoris. (*Am. J. of Röntgenology*, 51, p. 364, 1944.)

163 — Raab (W.). — Epinephrine and related substances in human arterial walls and kidneys. Their role in arterio-sclerosis. (*Am. Heart J.*, 27, p. 285, 1944.)

164 — Racine (M.), Reboul (H.), Oger (G.). — Artérites des membres inférieurs et glandes endocrines. (*J. de Méd. et Chir. Pratique*, 107, p. 49, 1936.)

165 — Ragan (C.), Ferrebee (J.-W.), Phyfe (P.), Atchley (D.-W.), Loeb (R.-F.). — (*Amer. J. Physiol.*, 131, p. 73, 1940.)

166 — Ray (E.-C.). — The assay of the renotropic activity of the anterior pituitary. (*J. of Pharcol. and Exp. Therap.*, 3, p. 208, 1946.)

167 — Reaser (P.-G.), Burch (G.). — Radio-sodium tracer studies in congestive heart failure. (*Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 63, p. 543, décembre 1946.)

168 — Reichstein (T.). — Chemie des Cortins and seiner Begleitstoff. (*Ergebniss d. Vitamin und Hormon Vorschr.*, p. 1336, année 1939.)

169 — Reinehart (J.-F.), Williams (O.-O.), Capeller (W.-J.). — Adenomatous hyperplasia of the adrenal cortex associated with essential hypertension. (*Arch. of Pathol.*, 32, p. 169, 1941.)

170 — Remington (J.-W.), Parkins (W.-H.), Swingle (W.-W.). — Efficacity of desoxycorticosterone therapy as replacement therapy in adrenalectomized dogs. (*Endocrinology*, 29, p. 470, 1941.)

171 — Remington (J.-W.), Collins (W.-D.), Hays (H.-W.), Parkins (W.-M.), Swingle (W.-W.). — (*Amer. J. Physiol.*, 132, p. 622, 1941.)

172 — Reiss (M.-M.). — Effect of overdosage with corticocotropic pituitary extracts on rat kidneys. (*Nature* (London), 154, p. 737, décembre 1944.)

173 — Riforzo (J.), Power (H.-M.), Kepler (E.-J.). — Renal excretions of water and electrolytes in cases of Addison's disease. (*J. of Clin. Endocrin.*, 5, p. 76, february 1945.)

174 — Riser, Planques, Becq, Dardenne, Berthon (M.). — L'adrénaline intra-veineuse, épreuve cardio-vasculaire. I) Chez les sujets normaux. II) Chez les cardiaques. III) Chez les hypertendus. (*Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, p. 244, 1945.)

175 — Robinson (E.-J.), Power (M.-H.), Keppler (E.-J.). — (*Proc. Staff Meet. Mayo Clin.*, 16, p. 577, 1941.)

176 — Rodbard (S.), Freed (S.-C.). — The effect of desoxycorticosterone acetate on the blood pressure of the dog. (*Endocrinology*, 30, p. 365, mars 1942.)

177 — Rodbard (S.). — (*Fed. Proceed.*, 1, p. 33, 1942.)

178 — Rogoff (J.-M.), Marcus (E.-M.). — Supposed role of adrenals in hypertension. (*J. A. M. A.*, n° 26, p. 2127, juin 1938.)

179 — Rogoff (J.-M.), Marcus (E.-M.), Wasserman (P.). — Experiments on the supposed role of epinephrine secretion ot hypertension. (*Proc. Soc. Exp. Biol.*, 38, p. 199, 1938.)

180 — Rogoff (J.-M.), Nixon (E.-N.), Stewart (G.-N.). — The adrenals in experimental hypertension. (*Proc. Soc. Exp. Biol.*, 44, p. 360, 1940.)

181 — Roth (G.-H.), Robinson (F.-J.), Wilder (R.-M.). — Changes in the systolic and diastolic blood pressure to the cold pressure test among patients suffering from Addison's disease, during treatment with desoxycorticosterone acetate. (*Proc. Staff Meet. Mayo Clin.*, 18, p. 450, novembre 1943.)

182 — Rowntree (L.-G.). — Increasing survival time in Addison's disease. (*J. A. M. A.*, 114, p. 2526, juin 1940.)

183 — Russek (H.-I.). — The significance of vascular hyperreaction as measured by the cold pressure test. (*Am. Heart. J.*, 26, p. 398, 1943.)

184 — Russek (H.-I.), Zoliman (B.-L.). — Influence of age on the blood response to the cold pressure test. (*Am. Heart J.*, 29, p. 113, 1945.)

185 — Russek (H.-I.), Roth (M.-M.), Zoliman (B.-L.), Miller (J.). — L'influence de l'âge sur la pression sanguine. Etude de 5.331 hommes blancs. (*Am. Heart J.*, 32, p. 468, décembre 1946.)

186 — Ryan (E.-J.), Mac Cullagh (E.-P.). — Desoxycorticosterone acetate in Addison's disease with presentation of a typical case. (*Clev. Clin. Quaterly*, 7, p. 19, 1940.)

187 — Rynearson (E.-H.), Hogdson (M.). — Progrès actuels sur nos connaissances du lobe antérieur de l'hypophyse. (*Arch. Intern. Méd.*, 62, p. 160, juillet 1938.)

188 — Seligsohn (A.). — De l'action centrale sur la pression sanguine des hormones hypophysaires et des solutions non isotoniques. (*Wien. Archiv. f. Innere Med.*, 29, p. 421, décembre 1936.)

189 — Seligsohn (A.). — Le syndrome de Cushing et le problème de l'hypertension artérielle essentielle. (*Presse Méd.*, p. 1931, 31 décembre 1938.)

190 — Seegall (G.). — Treatment of Addison's disease with pellets of synthetic desoxycorticosterone acetate implanted subcutaneously.

191 — Selye (H.). — A syndrome produced by various nocuous agents. (*Nature*, 138, p. 32, 1936.)

192 — Selye (H.). — The alarm reaction. (*Canad. Med. Ass. J.*, 34, p. 706, 1936).

193 — Selye (H.). — (*Canad. Med. Ass. J.*, 43, p. 333, 1940.)

194 — Selye (H.). — On the protective action of testosterone against the kidney damaging effect of sublimate. (*J. of Pharmcol. and Exp. Therap.*, 68, p. 454, avril 1940.)

195 — Selye (H.). — On production of malignant hypertension by chronic exposure to various damaging agents. (*Rev. Canad. de Biol.*, 22, p. 501, 1943.)

196 — Selye (H.). — The role of Hypophysis in the pathogenesis of diseases of adaptation. (*Canad. Med. Ass. J.*, 50, p. 426, 1944.)

197 — Selye (H.). — Factors influencinq the production of cardio-vascular diseases by anterior pituitary and corticoid hormones. (*Endocrinology*, 39, p. 71, juillet 1946.)

198 — Selye (H.). — Les maladies d'adaptation. (Revue générale et bibliographie complète). (*Annales d'Endocrinologie*, 7, p. 289, 1946.)

199 — Selyé (H.), Nielsen (K.). — (*Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 46, p. 541, 1941.)

200 — Selye (H.), Stone (H.). — The role of sodium chloride in the production of nephrosclerosis by steroids. (*Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 52, p. 190, 1943.)

201 — Selye (H.), Hall (C.-E.). — Pathologic changes induced in various species by overdosage with desoxycorticosterone acetate. (*Archiv. of Pathol.*, 36, p. 19, juillet 1943.)

202 — Selye (H.), Hall (C.-E.), Rowley (E.-M.). — Malignant hypertension produced by treatment with desoxycorticosterone acetate and sodium chloride. (*Canad. Med. Ass. J.*, 49, p. 88, août 1943.)

203 — Selye (H.), Beland (E.). — Developments and repairs of organ changes induced by steroids compounds. (*Rev. Canad. de Biol.*, 2, p. 271, august 1943.)

204 — Selye (H.), Pentz (I.). — Pathological correlations beetween periarteritis nodosa, renal hypertension and rhumatic lesions. (*Canad. Med. Ass. J.*, 49, p. 364, octobre 1943.)

205 — Selye (H.), Sylvetser (O.), Hall (C.-E.), Leblond (C.-P.). — Hormonal production of arthritis. (*J. A. M. A.*, 124, p. 201, 1944.)

206 — Selye (H.), Hall (O.), Rowley (E.-M.). — Experimental nephrosclerosis. Prevention with ammonium chloride. (*Lancet*, p. 501, 10 mars 1945.)

207 — Selye (H.), Beland (E.), Stone (H.). — Effets des hormones hypophysaires, thyroïdiennes, cortico-surrénales sur la structure rénale. (*Rev. Canad. de Biol.*, 4, p. 120, 1945.)

208 — Selye (H.), Hollet (C.). — Studies concerning renotropic action of pituitary extracts. (*J. of Urology*, 53, p. 498, mars 1945.)

209 — Selye (H.), Stone (H.). — Effects of ammonium chloride on life maintaining action of desoxycorticosterone acetate in adrenalectomized rats. (*J. Pharcol. and Exp. Therap.*, 83, p. 56, janvier 1945.)

210 — Selye (H.), Rowley (E.-M.). — Prevention of experimental nephrosclerosis with methyl-testosterone. (*J. of Urology*, 51, p. 439, 1944.)

211 — Selye (H.), Stone (H.), Leblond (P.), Nielsen (K.). — Studies concerning the effect of various hormones upon renal structure. (*Canad. Med. Ass. J.*, 52, p. 571, 1946.)

212 — Selye (H.), Mintzberg (J.), Rowley (E.-M.). — Effects of various electrolytes upon the toxicity of desoxycorticosterone acetate. (*J. Pharmacol. and Exp. Therap.*, 1947.)

213 — Selye (H.), Bassett (L.). — On the effects of desoxycorticosterone acetate and testosterone on water and chloride metabolism. (*Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 45, p. 272, 1940.)

214 — Shellong (F.). — Hypophyse et circulation. (*Med. Welt.*, 12, p. 1765, décembre 1938.)

215 — Shipley (R.-A.). — Treatment of Addison's disease with pellets of desoxycorticosterone acetate. (*Am. J. Med. Sciences*, 207, p. 19, janvier 1944.)

216 — Shipley (R.-A.). — The cause of abnormal retention of ingested water in adrenalectomized rats. (*Endocrinology*, 30, p. 118, février 1945.)

217 — Siguin (L.-S.). — Observation d'un cas de maladie d'Addison, discussion du diagnostic. (*Proc. Staff Meet. Mayo Clin.*, 22, p. 17, 1947.)

218 — Simpson (M.-S.), Choh hao li, Evans (H.-M.). — Absence of renotropic action of pure adrenocorticotropic hormone. (*Endocrinology*, 39, p. 78, 1946.)

219 — Sirota (H.-H.). — Desoxycorticosterone acetate and peripheral vascular disease. (*J. of Clin. Endocrinology*, 3, p. 141, mars 1943.)

220 — Soffer (L.-J.), Engle (F.-L.), Oppenheimer (B.-L.). — Treatment of Addison's disease with desoxycorticosterone acetate by intramuscular injections and sub-cutaneous implantation of pellets. (*J. A. M. A.*, 115, novembre 1940.)

221 — Spence (H.-M.), Thompson (F.-G.). — Tumeur productrice d'hormone de la cortico-surrénale avec absence congénitale de la surrénale de l'autre côté. Rapport d'un cas. (*New England J. of Med.*, 236, p. 13, 1947.)

222 — Steiger (M.), Reichstein (T.). — Partial synthesis of crystillised compounds with biological activity of adrenal cortical hormone. (*Nature* (London), 139, p. 925, mai 1937.)

223 — Swingle (W.-W.), Parkins (W.-H.), Remington (J.-W.). — Effect of desoxycorticosterone acetate and blood serum transfusion upon circulation of adrenalectomized dogs. (*Am. J. Physiology*, 134, p. 503, octobre 1941.)

224 — Swingle (W.-W.), Remington (J.-W.). — The role of the adrenal cortex in physiological processes. (*Physiological Reviews*, 24, p. 89, janvier 1944.)

225 — Swingle (W.-W.), Eisen man (A.-J.). — (*Amer. J. Physiol.*, 79, p. 679, 1926.)

226 — Swingle (W.-W.), Remington (J.-W.), Hays (H.-W.), Clollings (W.-D.). — (*Endocrinology*, 28, p. 531, 1941.)

227 — Swingle (W.-W.), Remington (J.-W.), Hays (H.-W.), Clollings (W.-D.). — The Treatment of arterial hypertension. (Editorial : *J. A. M. A.*, 135, p. 576, novembre 1947.)

228 — Talbott (J.-H.), Paera (L.-J.), Melvelle (R.-S.), Consolazio (W.-J.). — (*J. Clin. Investigation*, 21, p. 107, 1942.)

229 — Tepperman (J.), Engel (F.-L.), Long (C.-N.-H.). — A review of adrenal cortical hypertrophy. (*Endocrinology*, 32, p. 373, 1943.)

230 — Thaddea (S.). — Des fonctions de l'écorce surrénale. (*Wiener Klin. Wochenschr.*, p. 497, octobre 1940.)

231 — Thatcher (J.-S.), Hartman (F.-A.). — Les substances de la surrénale qui retiennent le sodium. (*Arch. of Biochem.*, 10, p. 195, juin 1946.)

232 — Thiébaut, Guillaumat, Placat. — Forme cérébrale de l'hypertension artérielle maligne, sclérose vasculaire maligne du rein, et corticosurrénalome associé. (*Presse Méd.*, n° 53, p. 990, juillet 1937.)

233 — Thorn (G.-W.). — Traitement de l'insuffisance surrénale au moyen d'implantation de pellets d'acétate de désoxycorticostérone. (*Bull. John Hopkins Hosp.*, 64, p. 155, mars 1939.)

234 — Thorn (G.-W.), Firor (W.-M.). — Desoxycorticosterone acetate in Addison's disease. (*J. A. M. A.*, 114, p. 2517, juin 1940.)

235 — Thorn (G.-W.), Engel (L.-L.), Lewis (R.-A.). — Effects of 17-Hydroxycorticosterone and related adrenal cortical steroids on sodium and chloride excretion. (*Science*, 94, p. 348, octobre 1941.)

236 — Thorn (G.-W.). — (*J. of Clin. Endocrin.*, 1, p. 76, 1941.)

237 — Thorn (G.-W.), Dorrance (S.-S.), Day (E.). — Evaluation of synthetic desoxycorticosterone therapy in 158 patients. (*Ann. Int. Méd.*, 16, p. 1053, juillet 1942.)

238 — Thorn (G.-W.). — Clinical uses of extracts from adrenal cortex and other substances having similar actions. (*J. A. M. A.*, mai 1944.)

239 — Thorn (G.-W.), Koepf (G.-F.), Clinton (M. Jr.). — Renal failure simulating adreno-cortical insuficiency. (*New Engl. J. of Med.*, 231, p. 76, juillet 1944.)

240 — Touchard (R.). — Relations entre les troubles du métabolisme de l'eau et les modifications de la tension artérielle dans les néphrites chroniques. (*Thèse*, Paris, 1945.)

241 — Trochu (M.). — Résultats du traitement par l'implantation sous-cutanée de boulettes de désoxycorticostérone dans la maladie d'Addison. (*Thèse*, Paris, 1945.)

242 — Truetta H. (et al.). — Studies on renal circulation. (*Blackwell Publications*, 1947.)

243 — Urechia (C.-J.), Dragomir, Retzeanu. — Maladie d'Addison avec tension artérielle normale et rétention de potassium. (*Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 15, février 1935.)

244 — Urechia (C.-J.), Benetato (G.), Retzeanu. — Nouvelles recherches sur le potassium dans l'insuffisance surrénale. (*C. R. Soc. Biologie Paris*, n° 21, p. 197, 1936.)

245 — Victor, Joseph. — Hypertension surrénalienne. (*Proc. Soc. Exp. Med. and Biol.*, 60, p. 132, décembre 1945.)

246 — Vila (R.). — La cortine dans le traitement de la maladie d'Addison. (*Thèse*, Paris, 1939.)

247 — Venning (E.-H.), Browne (J.-S.-L.). — Excretion of urinary corticoid hormones. (*Fed. Proceedings*, 4, p. 108, 1945.)

248 — Venning (E.-H.), Hoffman (H.-H.), Browne (J.-S.-L.). — Cortin like substances in urine. (*Study Int. Secr. 27th Ann. Meeting Chicago*, june 1944.)

249 — Weill (P.-G.), Rose (B.), Browne (J.-S.-L.). — The reduction of mortality from experimental traumatic shock with adrenal cortical substances. (*Canad. Med. Ass. J.*, 43, p. 8, 1940.)

250 — Wilder (R.-M.). — (*Proceed. Staff Meet. Mayo Clin.*, 15, p. 273, 1940.)

251 — Williams (B.-M.). — The treatment of adrenal insuficiency. (*Clinics*, 5, p. 775, décembre 1946.)

252 — Williams (J.-R.), Diaz (I.-T.), Baule (J.-C.), Harrison (T.-R.). — The relation of the adrenal gland to the action of the renal pressure substance. (*Am. J. of Med. Sciences*, 198, p. 212, 1939.)

253 — Wilson (D.-R.), Power (H.-H.), Kepler (E.-J.). — Alkalosis and low plasma potassium in case of Cushing's Syndrome, metabolic study. (*J. of Clin. Investig.*, 19, p. 701, 1940.)

254 — Wyman (L.-C.), Walker (B.-S.). — (*Am. J. Physiol.*, 89, p. 349, 1929.)

255 — Wyman (L.-C.), Tum Suden (C.). — (*Am. J. Physiol.*, 126, p. 7, 1939.)

256 — Young (E.), La Barre (J.). — Influence de la cortine sur l'adrénalino-sécrétion. (*C. R. Soc. Biologie Paris*, p. 248, 1935.)

257 — Zwemer (B.-L.). — A study of adrenal cortex morphology. (*Am. J. of Pathol.*, 12, p. 107, 1936.)

TABLE DES MATIERES

PAGES

Introduction. 11
Rappel clinique 13
Quelques éléments du traitement 17
Les accidents hypertensifs 21
L'hypertension par rétention aqueuse 21
Pathogénie 25
L'hypertension sèche 27
Partie clinique 29
Analyse et discussion des faits cliniques 45
Partie pathogénique 51
Mécanisme de l'hypertension par la désoxycorticostérone 55
Action de l'acétate de désoxycorticostérone sur le tonus vasculaire 59
Action de l'acétate de désoxycorticostérone sur le fonctionnement rénal. 67
Rôle de la lésion rénale antérieure dans la production de l'hypertension artérielle 75
Mode d'action de la désoxycorticostérone dans la production des néphroscléroses 83
Analyse des observations 87
Déductions pratiques et thérapeutiques 91
La désoxycorticostérone dans l'hypertension artérielle dite essentielle. 97
Essai sur une pathogénie de l'hypertension artérielle essentielle 101
Hypothèses pathogéniques 107
Conclusions 117
Bibliographie 121

R. Foulon, Imprimeur, 29, Rue Deparcieux, Paris (14e).